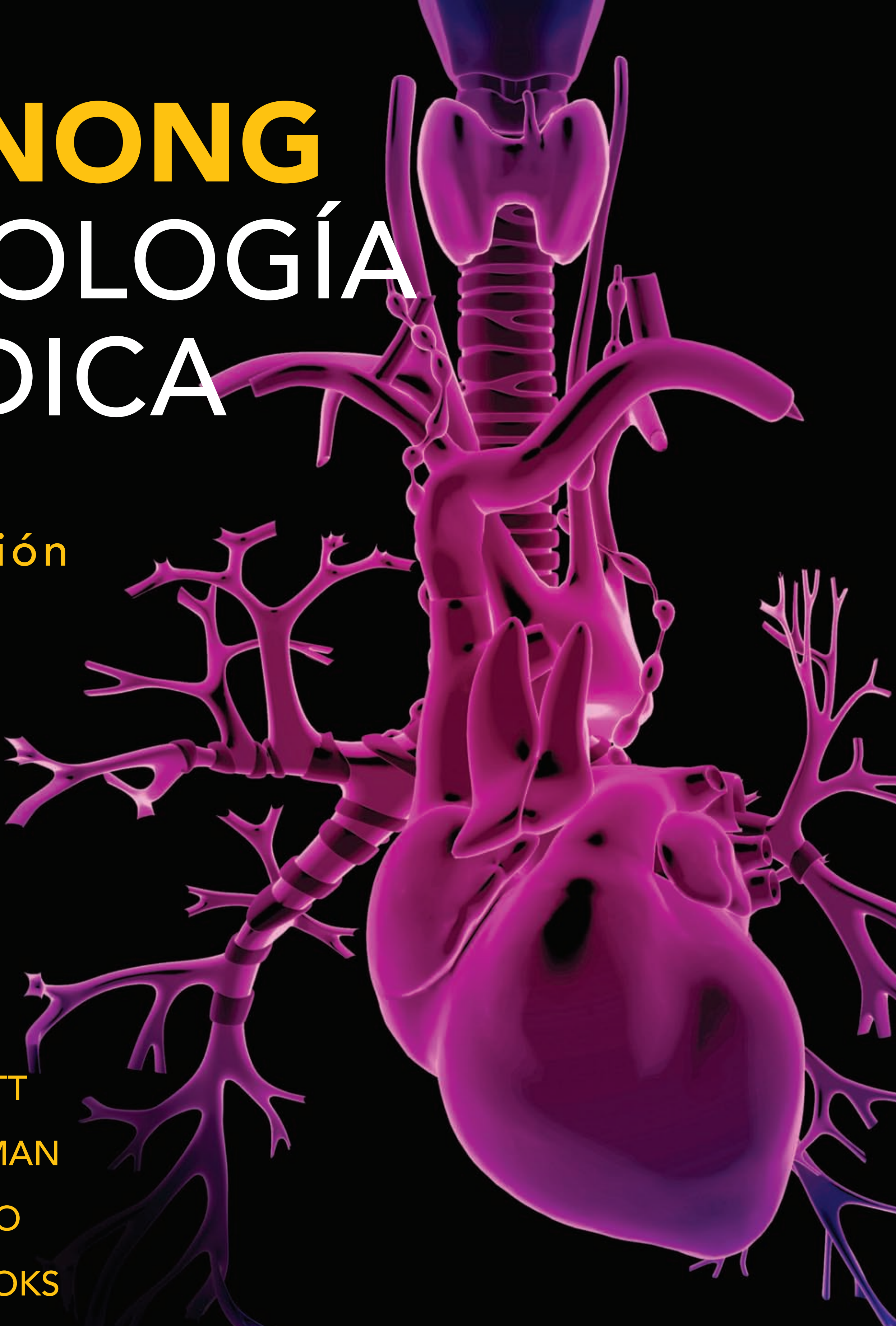
GANONG
FISIOLOGÍA MÉDICA

24ª edición



Kim E. BARRETT

Susan M. BARMAN

Scott BOITANO

Heddwen BROOKS

Mc Graw Hill LANGE

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

GANONG
Fisiología médica

A LANGE medical book

GANONG
Fisiología médica

24ª EDICIÓN

Kim E. Barrett, PhD
Professor, Department of Medicine
Dean of Graduate Studies
University of California, San Diego
La Jolla, California

Susan M. Barman, PhD
Professor, Department of Pharmacology/Toxicology
Michigan State University
East Lansing, Michigan

Scott Boitano, PhD
Associate Professor, Physiology
Arizona Respiratory Center
Bio5 Collaborative Research Institute
University of Arizona
Tucson, Arizona

Heddwen L. Brooks, PhD
Associate Professor, Physiology
College of Medicine
Bio5 Collaborative Research Institute
University of Arizona
Tucson, Arizona

Traducción:

Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dr. José Luis González Hernández

McGraw Hill

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editora de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

GANONG. FISIOLOGÍA MÉDICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Mc Graw Hill **Educación**

DERECHOS RESERVADOS © 2013, 2010, respecto a la segunda edición en español, por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
A subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-0874-4

Translated from the twenty-fourth English edition of:
Ganong's Review of Medical Physiology.
Copyright © 2012 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-178003-2

1234567890
Impreso en México

2456789013
Printed in China

Dedicatoria a

William Francis Ganong

William Francis Ganong, “Fran”, fue un destacado científico, educador y escritor. Se dedicó por completo a la enseñanza de la fisiología y medicina en general. Como presidente del Department of Physiology en la Universidad de California, San Francisco, por muchos años, recibió numerosos reconocimientos a la enseñanza y disfrutaba mucho trabajar con estudiantes de medicina.

Por 40 años y 22 ediciones, fue el autor único de *Revisión de fisiología médica* y coautor de cinco ediciones de *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica.* Fue uno de los “decanos” del grupo de autores de Lange que producía libros de texto médicos y concisos y revisión de los mismos, que a la fecha continúan siendo populares en su versión impresa y ahora electrónica. El Dr. Ganong tuvo un impacto enorme en la educación de incontables estudiantes y clínicos de medicina.

Como fisiólogo general por excelencia y fisiólogo neuroendocrinólogo por subespecialidad, Fran desarrolló y conservó una comprensión poco común del campo de la fisiología. Ello le permitió escribir una edición nueva (cada dos años) de *Ganong Revisión de fisiología médica* como autor único, una hazaña que se comentaba y admiraba cada vez que salía a la plática entre fisiólogos. Fue un excelente escritor y muy adelantado a su época en cuanto a tener como meta verter un tema muy complejo en una presentación concisa. Igual que su buen amigo, el Dr. Jack Lange (fundador de la serie de libros Lange), se enorgullecía mucho de las varias traducciones de *Ganong Revisión de fisiología médica* y siempre le agradó recibir una copia de cada nueva edición en cualquier lengua.

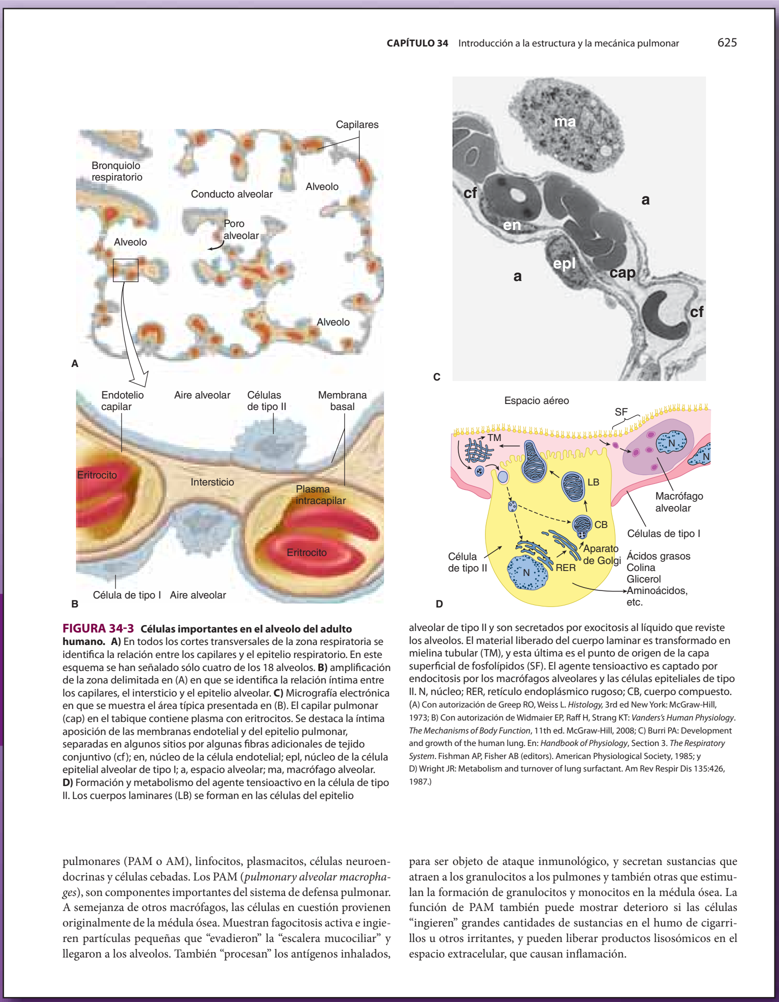
Fue un autor ejemplar, organizado, dedicado y entusiasta. Su libro fue su más grande orgullo y, como otros autores, trabajaba diario en la nueva edición actualizando la bibliografía, reescribiendo lo que fuera necesario y siempre listo y puntual cuando debía entregarlo a los editores. Su libro: *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica*, tuvo la misma atención; en éste concentró los años subsecuentes a su retiro formal y a su nombramiento como profesor emérito de la UCSF.

Fran Ganong tendrá siempre un lugar entre los grandes del arte de enseñar y difundir el conocimiento médico. Falleció el 23 de diciembre de 2007. Lo extrañamos mucho todos aquellos que lo conocimos y trabajamos a su lado.

Características clave de la 24ª edición de *Ganong. Fisiología médica*

- Incluye de manera concisa todos los temas importantes que pueden leerse con facilidad.
- Refleja las investigaciones y desarrollos más recientes sobre dolor crónico, fisiología reproductiva y homeostasis acidobásica.
- Incorpora ejemplos de medicina interna para ilustrar conceptos fisiológicos importantes.
- **NUEVO**: La introducción en cada sección es útil para contar con fundamentos sólidos del tema en cuestión.
- **NUEVO:** Materiales de introducción que incluyen principios médicos de regulación endocrina en fisiología.
- **NUEVO:** Explicaciones detalladas a respuestas incorrectas.
- **NUEVO:** Más casos clínicos y diagramas de flujo que en las ediciones anteriores.
- **NUEVO:** Se han expandido las leyendas de figura para que no sea necesario volver a consultar el texto.

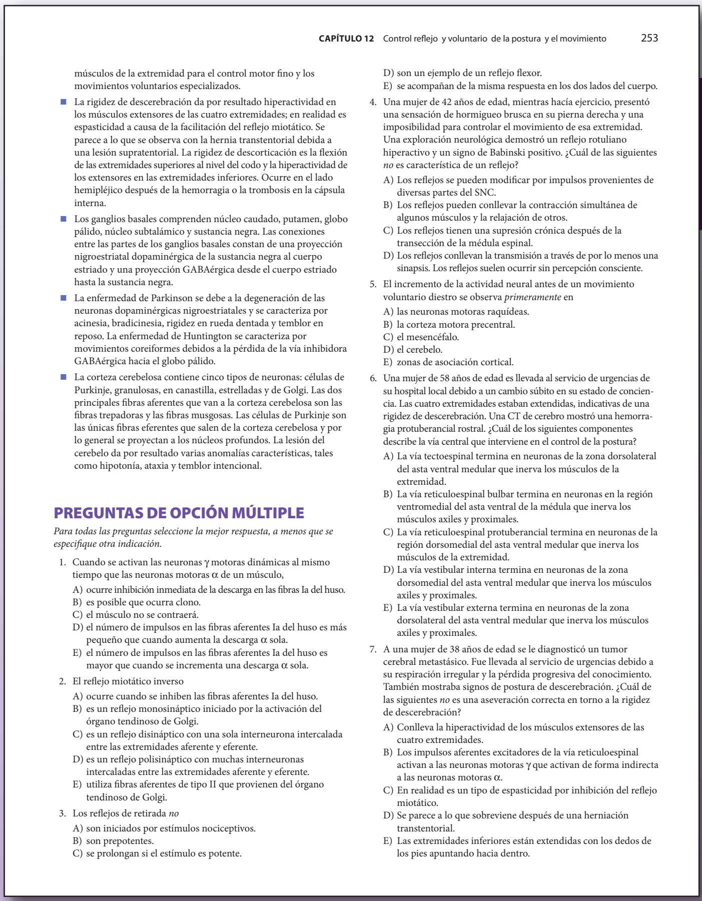
Más de 600 ilustraciones a color.


Capilares
Bronquiolo respiratorio
Conducto alveolar
Alveolo
Poro alveolar
Alveolo
Alveolo
A
Endotelio capilar
Aire alveolar
Células de tipo II
Membrana basal
Eritrocito
Intersticio
Plasma intracapilar
Eritrocito
Célula de tipo I
Aire alveolar
B
ma
cf
en
a
epl
cap
a
cf
C
Espacio aéreo
SF
TM
N
N
LB
Macrófago alveolar
CB
Células de tipo I
Célula de tipo II
Aparato de Golgi
RER
N
Ácidos grasos
Colina
Glicerol
Aminoácidos, etc.
D

CAPÍTULO 34 Introducción a la estructura y la mecánica pulmonar 625

FIGURA 34-3 Células importantes en el alveolo del adulto humano. A) En todos los cortes transversales de la zona respiratoria se identifica la relación entre los capilares y el epitelio respiratorio. En este esquema se han señalado sólo cuatro de los 18 alveolos. **B)** amplificación de la zona delimitada en (A) en que se identifica la relación íntima entre los capilares, el intersticio y el epitelio alveolar. **C)** Micrografía electrónica en que se muestra el área típica presentada en (B). El capilar pulmonar (cap) en el tabique contiene plasma con eritrocitos. Se destaca la íntima aposición de las membranas endotelial y del epitelio pulmonar, separadas en algunos sitios por algunas fibras adicionales de tejido conjuntivo (cf); en, núcleo de la célula endotelial; epl, núcleo de la célula epitelial alveolar de tipo I; a, espacio alveolar; ma, macrófago alveolar. **D)** Formación y metabolismo del agente tensioactivo en la célula de tipo II. Los cuerpos laminares (LB) se forman en las células del epitelio alveolar de tipo II y son secretados por exocitosis al líquido que reviste los alveolos. El material liberado del cuerpo laminar es transformado en mielina tubular (TM), y esta última es el punto de origen de la capa superficial de fosfolípidos (SF). El agente tensioactivo es captado por endocitosis por los macrófagos alveolares y las células epiteliales de tipo II. N, núcleo; RER, retículo endoplásmico rugoso; CB, cuerpo compuesto. (A) Con autorización de Greep RO, Weiss L. *Histology,* 3rd ed New York: McGraw-Hill, 1973; B) Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders's Human Physiology*. *The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008; C) Burri PA: Development and growth of the human lung. En: *Handbook of Physiology*, Section 3. *The Respiratory System*. Fishman AP, Fisher AB (editors). American Physiological Society, 1985; y D) Wright JR: Metabolism and turnover of lung surfactant. Am Rev Respir Dis 135:426, 1987.)

pulmonares (PAM o AM), linfocitos, plasmacitos, células neuroendocrinas y células cebadas. Los PAM (*pulmonary alveolar macrophages*), son componentes importantes del sistema de defensa pulmonar. A semejanza de otros macrófagos, las células en cuestión provienen originalmente de la médula ósea. Muestran fagocitosis activa e ingieren partículas pequeñas que "evadieron" la "escalera mucociliar" y llegaron a los alveolos. También "procesan" los antígenos inhalados, para ser objeto de ataque inmunológico, y secretan sustancias que atraen a los granulocitos a los pulmones y también otras que estimulan la formación de granulocitos y monocitos en la médula ósea. La función de PAM también puede mostrar deterioro si las células "ingieren" grandes cantidades de sustancias en el humo de cigarrillos u otros irritantes, y pueden liberar productos lisosómicos en el espacio extracelular, que causan inflamación.



CAPÍTULO 12 Control reflejo y voluntario de la postura y el movimiento 253

músculos de la extremidad para el control motor fino y los movimientos voluntarios especializados.

- La rigidez de descerebración da por resultado hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades; en realidad es espasticidad a causa de la facilitación del reflejo miotático. Se parece a lo que se observa con la hernia transtentorial debida a una lesión supratentorial. La rigidez de descorticación es la flexión de las extremidades superiores al nivel del codo y la hiperactividad de los extensores en las extremidades inferiores. Ocurre en el lado hemipléjico después de la hemorragia o la trombosis en la cápsula interna.
- Los ganglios basales comprenden núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. Las conexiones entre las partes de los ganglios basales constan de una proyección nigroestriatal dopaminérgica de la sustancia negra al cuerpo estriado y una proyección GABAérgica desde el cuerpo estriado hasta la sustancia negra.
- La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales y se caracteriza por acinesia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada y temblor en reposo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos coreiformes debidos a la pérdida de la vía inhibidora GABAérgica hacia el globo pálido.
- La corteza cerebelosa contiene cinco tipos de neuronas: células de Purkinje, granulosas, en canastilla, estrelladas y de Golgi. Las dos principales fibras aferentes que van a la corteza cerebelosa son las fibras trepadoras y las fibras musgosas. Las células de Purkinje son las únicas fibras eferentes que salen de la corteza cerebelosa y por lo general se proyectan a los núcleos profundos. La lesión del cerebelo da por resultado varias anomalías características, tales como hipotonía, ataxia y temblor intencional.

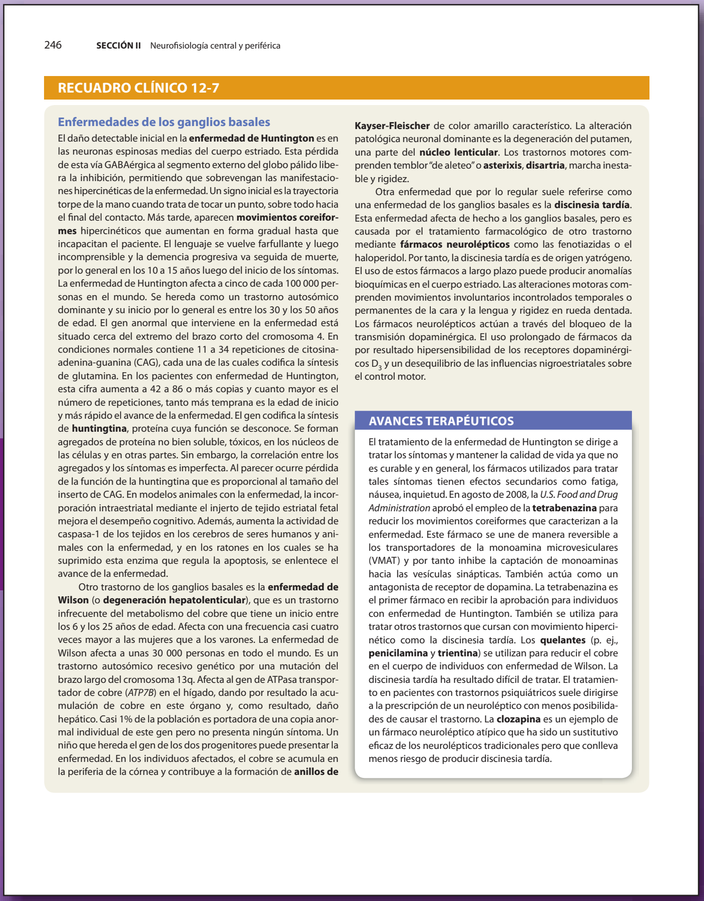
PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuando se activan las neuronas γ motoras dinámicas al mismo tiempo que las neuronas motoras α de un músculo,
   A) ocurre inhibición inmediata de la descarga en las fibras Ia del huso.
   B) es posible que ocurra clono.
   C) el músculo no se contraerá.
   D) el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es más pequeño que cuando aumenta la descarga α sola.
   E) el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es mayor que cuando se incrementa una descarga α sola.
2. El reflejo miotático inverso
   A) ocurre cuando se inhiben las fibras aferentes Ia del huso.
   B) es un reflejo monosináptico iniciado por la activación del órgano tendinoso de Golgi.
   C) es un reflejo disináptico con una sola interneurona intercalada entre las extremidades aferente y eferente.
   D) es un reflejo polisináptico con muchas interneuronas intercaladas entre las extremidades aferente y eferente.
   E) utiliza fibras aferentes de tipo II que provienen del órgano tendinoso de Golgi.
3. Los reflejos de retirada *no*
   A) son iniciados por estímulos nociceptivos.
   B) son prepotentes.
   C) se prolongan si el estímulo es potente.
   D) son un ejemplo de un reflejo flexor.
   E) se acompañan de la misma respuesta en los dos lados del cuerpo.
4. Una mujer de 42 años de edad, mientras hacía ejercicio, presentó una sensación de hormigueo brusca en su pierna derecha y una imposibilidad para controlar el movimiento de esa extremidad. Una exploración neurológica demostró un reflejo rotuliano hiperactivo y un signo de Babinski positivo. ¿Cuál de las siguientes *no* es característica de un reflejo?
   A) Los reflejos se pueden modificar por impulsos provenientes de diversas partes del SNC.
   B) Los reflejos pueden conllevar la contracción simultánea de algunos músculos y la relajación de otros.
   C) Los reflejos tienen una supresión crónica después de la transección de la médula espinal.
   D) Los reflejos conllevan la transmisión a través de por lo menos una sinapsis. Los reflejos suelen ocurrir sin percepción consciente.
5. El incremento de la actividad neural antes de un movimiento voluntario diestro se observa *primeramente* en
   A) las neuronas motoras raquídeas.
   B) la corteza motora precentral.
   C) el mesencéfalo.
   D) el cerebelo.
   E) zonas de asociación cortical.
6. Una mujer de 58 años de edad es llevada al servicio de urgencias de su hospital local debido a un cambio súbito en su estado de conciencia. Las cuatro extremidades estaban extendidas, indicativas de una rigidez de descerebración. Una CT de cerebro mostró una hemorragia protuberancial rostral. ¿Cuál de los siguientes componentes describe la vía central que interviene en el control de la postura?
   A) La vía tectoespinal termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad.
   B) La vía reticuloespinal bulbar termina en neuronas en la región ventromedial del asta ventral de la médula que inerva los músculos axiles y proximales.
   C) La vía reticuloespinal protuberancial termina en neuronas de la región dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad.
   D) La vía vestibular interna termina en neuronas de la zona dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales.
   E) La vía vestibular externa termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales.
7. A una mujer de 38 años de edad se le diagnosticó un tumor cerebral metastásico. Fue llevada al servicio de urgencias debido a su respiración irregular y la pérdida progresiva del conocimiento. También mostraba signos de postura de descerebración. ¿Cuál de las siguientes *no* es una aseveración correcta en torno a la rigidez de descerebración?
   A) Conlleva la hiperactividad de los músculos extensores de las cuatro extremidades.
   B) Los impulsos aferentes excitadores de la vía reticuloespinal activan a las neuronas motoras γ que activan de forma indirecta a las neuronas motoras α.
   C) En realidad es un tipo de espasticidad por inhibición del reflejo miotático.
   D) Se parece a lo que sobreviene después de una herniación transtentorial.
   E) Las extremidades inferiores están extendidas con los dedos de los pies apuntando hacia dentro.

Al final de cada capítulo contiene preguntas de repaso que ayudan a valorar la comprensión del texto.

Situaciones clínicas que vinculan el texto con la realidad.



246 **SECCIÓN II** Neurofisiología central y periférica

RECUADRO CLÍNICO 12-7

Enfermedades de los ganglios basales

El daño detectable inicial en la **enfermedad de Huntington** es en las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado. Esta pérdida de esta vía GABAérgica al segmento externo del globo pálido libera la inhibición, permitiendo que sobrevengan las manifestaciones hipercinéticas de la enfermedad. Un signo inicial es la trayectoria torpe de la mano cuando trata de tocar un punto, sobre todo hacia el final del contacto. Más tarde, aparecen **movimientos coreiformes** hipercinéticos que aumentan en forma gradual hasta que incapacitan el paciente. El lenguaje se vuelve farfullante y luego incomprensible y la demencia progresiva va seguida de muerte, por lo general en los 10 a 15 años luego del inicio de los síntomas. La enfermedad de Huntington afecta a cinco de cada 100 000 personas en el mundo. Se hereda como un trastorno autosómico dominante y su inicio por lo general es entre los 30 y los 50 años de edad. El gen anormal que interviene en la enfermedad está situado cerca del extremo del brazo corto del cromosoma 4. En condiciones normales contiene 11 a 34 repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG), cada una de las cuales codifica la síntesis de glutamina. En los pacientes con enfermedad de Huntington, esta cifra aumenta a 42 a 86 o más copias y cuanto mayor es el número de repeticiones, tanto más temprana es la edad de inicio y más rápido el avance de la enfermedad. El gen codifica la síntesis de **huntingtina**, proteína cuya función se desconoce. Se forman agregados de proteína no bien soluble, tóxicos, en los núcleos de las células y en otras partes. Sin embargo, la correlación entre los agregados y los síntomas es imperfecta. Al parecer ocurre pérdida de la función de la huntingtina que es proporcional al tamaño del inserto de CAG. En modelos animales con la enfermedad, la incorporación intraestriatal mediante el injerto de tejido estriatal fetal mejora el desempeño cognitivo. Además, aumenta la actividad de caspasa-1 de los tejidos en los cerebros de seres humanos y animales con la enfermedad, y en los ratones en los cuales se ha suprimido esta enzima que regula la apoptosis, se enlentece el avance de la enfermedad.

Otro trastorno de los ganglios basales es la **enfermedad de Wilson** (o **degeneración hepatolenticular**), que es un trastorno infrecuente del metabolismo del cobre que tiene un inicio entre los 6 y los 25 años de edad. Afecta con una frecuencia casi cuatro veces mayor a las mujeres que a los varones. La enfermedad de Wilson afecta a unas 30 000 personas en todo el mundo. Es un trastorno autosómico recesivo genético por una mutación del brazo largo del cromosoma 13q. Afecta al gen de ATPasa transportador de cobre (*ATP7B*) en el hígado, dando por resultado la acumulación de cobre en este órgano y, como resultado, daño hepático. Casi 1% de la población es portadora de una copia anormal individual de este gen pero no presenta ningún síntoma. Un niño que hereda el gen de los dos progenitores puede presentar la enfermedad. En los individuos afectados, el cobre se acumula en la periferia de la córnea y contribuye a la formación de **anillos de Kayser-Fleischer** de color amarillo característico. La alteración patológica neuronal dominante es la degeneración del putamen, una parte del **núcleo lenticular**. Los trastornos motores comprenden temblor "de aleteo" o **asterixis**, **disartria**, marcha inestable y rigidez.

Otra enfermedad que por lo regular suele referirse como una enfermedad de los ganglios basales es la **discinesia tardía**. Esta enfermedad afecta de hecho a los ganglios basales, pero es causada por el tratamiento farmacológico de otro trastorno mediante **fármacos neurolépticos** como las fenotiazidas o el haloperidol. Por tanto, la discinesia tardía es de origen yatrógeno. El uso de estos fármacos a largo plazo puede producir anomalías bioquímicas en el cuerpo estriado. Las alteraciones motoras comprenden movimientos involuntarios incontrolados temporales o permanentes de la cara y la lengua y rigidez en rueda dentada. Los fármacos neurolépticos actúan a través del bloqueo de la transmisión dopaminérgica. El uso prolongado de fármacos da por resultado hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D_3 y un desequilibrio de las influencias nigroestriatales sobre el control motor.

AVANCES TERAPÉUTICOS

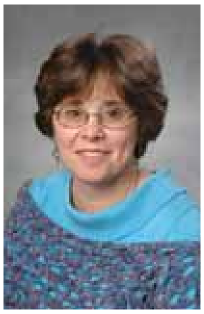
El tratamiento de la enfermedad de Huntington se dirige a tratar los síntomas y mantener la calidad de vida ya que no es curable y en general, los fármacos utilizados para tratar tales síntomas tienen efectos secundarios como fatiga, náusea, inquietud. En agosto de 2008, la *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el empleo de la **tetrabenazina** para reducir los movimientos coreiformes que caracterizan a la enfermedad. Este fármaco se une de manera reversible a los transportadores de la monoamina microvesiculares (VMAT) y por tanto inhibe la captación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas. También actúa como un antagonista de receptor de dopamina. La tetrabenazina es el primer fármaco en recibir la aprobación para individuos con enfermedad de Huntington. También se utiliza para tratar otros trastornos que cursan con movimiento hipercinético como la discinesia tardía. Los **quelantes** (p. ej., **penicilamina** y **trientina**) se utilizan para reducir el cobre en el cuerpo de individuos con enfermedad de Wilson. La discinesia tardía ha resultado difícil de tratar. El tratamiento en pacientes con trastornos psiquiátricos suele dirigirse a la prescripción de un neuroléptico con menos posibilidades de causar el trastorno. La **clozapina** es un ejemplo de un fármaco neuroléptico atípico que ha sido un sustitutivo eficaz de los neurolépticos tradicionales pero que conlleva menos riesgo de producir discinesia tardía.

Sobre los autores

KIM E. BARRETT

Kim Barrett recibió su doctorado en bioquímica de la *University College London* en 1982. Después de sus estudios de posdoctorado en los *National Institutes of Health*, se unió al cuerpo docente de la Universidad de California, San Diego, Escuela de Medicina, en 1985, alcanzando su rango de profesor de medicina en 1996. Desde 2006, ha sido la Decana de Estudios de Posgrado. Sus investigaciones se enfocan en la fisiología y fisiopatología del epitelio intestinal y en cómo las bacterias comensalistas, probióticas y patógenas, y los estados de enfermedades específicas, como trastornos intestinales inflamatorios, alteran su funcionamiento. Ha publicado más de 200 artículos, capítulos y revisiones y ha recibido varios reconocimientos por sus logros en investigación, incluidos la *Bowditch and Davenport Lectureships* de la *American Physiological Society* y el doctorado honoris causa en ciencias médicas por parte de la *Queens University*, Belfast. Ha participado activamente en la edición académica; actualmente es editora en jefe adjunta del *Journal of Physiology.* También es profesora de medicina, química farmacéutica y posgrado, dedicada y ganadora de reconocimientos, y ha enseñado varios temas de fisiología médica y de sistemas a estos grupos de estudiantes por más de 20 años. Sus esfuerzos como profesora y mentora se reconocieron con el *Bodil M. Schmidt-Nielson Distinguished Mentor and Scientist Award* de la *American Physiological Society* en 2012. Sus experiencias como docente la condujeron a escribir *Fisiología gastrointestinal* (McGraw-Hill, 2005). En 2007 se le invitó a dirigir las ediciones 23ª y la presente.

SUSAN M. BARMAN



Susan Barman recibió su doctorado en fisiología de la *Loyola University School of Medicine* en Maywood, Illinois. Después ingresó a la *Michigan State University* (MSU), donde actualmente es profesora en el departamento de farmacología y toxicología y en el programa de neurociencias. La Dra. Barman se ha interesado toda su carrera por el control neural de la función cardiorrespiratoria con énfasis en la caracterización y origen de las descargas nerviosas simpáticas y frénicas que ocurren de forma natural. Recibió el prestigioso *National Institutes of Health MERIT (Method to Extend Research in Time) Award* y también el *Outstanding University Woman Faculty Award* de la *MSU Faculty Professional Women's Association* y un *MSU College of Human Medicine Distinguished Faculty Award.* Ha participado activamente en la *American Physiological Society* (APS) y recientemente fue elegida su 85ª presidenta. También ha sido concejal y presidenta de la *Central Nervous System Section* de la APS, del *Women in Physiology Committee* y la *Section Advisory Committee* de la APS. En su tiempo libre, disfruta de las caminatas diarias, del ejercicio aeróbico y de actividades mentales, como los rompecabezas y otros.

SCOTT BOITANO

Scott Boitano recibió su doctorado en genética y biología celular de la *Washington State University* en Pullman, Washington, donde se interesó en la señalización celular. Fomentó dicho interés en la *University of California*, Los Ángeles, donde enfocó su interés en segundos mensajeros y en la fisiología celular del epitelio pulmonar. Continuó con sus investigaciones en estos campos en la *University of Wyoming* y en sus puestos actuales en el departamento de fisiología y en el *Arizona Respiratory Center*, ambos de la *University of Arizona.*

HEDDWEN L. BROOKS

Heddwen Brooks recibió su doctorado del *Imperial College, University of London* y es profesora adjunta en el departamento de fisiología en la *University of Arizona* (UA). La Dra. Brooks es fisióloga renal; se le conoce más por el desarrollo de microtecnología para estudiar *in vivo* las vías de señalización involucradas en la regulación hormonal de la función renal. Los reconocimientos que ha recibido incluyen el *American Physiological Society* (APS) *Lazaro J. Mandel Young Investigator Award*, que se otorga a personas por su destacado y prometedor trabajo en fisiología epitelial o renal. En 2009, recibió el *APS Renal Young Investigator Award* en la reunión anual de la *Federation of American Societies for Experimental Biology.* Actualmente, la Dra. Brooks es la presidenta de la *APS Renal Section Steering Committee.* También colabora en la junta editorial del *American Journal of Physiology-Renal Physiology* desde 2001 y ha colaborado en la sección de estudios de los *National Institutes of Health* y la *American Heart Association.* Actualmente es miembro de la *Merit Review Board* del *Department of Veterans' Affairs.*

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

Dra. Nancy Esthela Fernández Garza
Médico Cirujano y Partero por la Universidad Autónoma de Nuevo León, 1979
Doctor en Medicina por la Universidad de Düsseldorf, Alemania, 1985
Profesor del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, 1985 a la fecha
Jefe del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UANL, 1991 a la fecha

Dr. José Lorenzo Alvarado González
Maestría en Administración de la Educación Superior
Profesor de Fisiología y Biofísica de la Facultad
de Medicina y Psicología de la UABC (FMP)

Dr. Efraín Patiño Mandujano
Médico Cirujano y Partero, IPN
Maestría en Educación
Socio Docente de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas AC
Profesor de Fisiología y Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad Xochicalco
Profesor de Propedéutica Médica en Ciencias de la Salud, UABC, Valle de las Palmas
Profesor de Inmunología de la Facultad de Odontología, UABC, Campus Otay
Médico de Urgencias del Hospital ISSSTECALI Mirador

Dra. Virginia Sedeño Monge
Químico Farmacobiólogo
Maestría en Ciencias Fisiológicas
Doctorado en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dr. Ramón Francisco Torralva Sandoval
Cirujano General
Profesor de Tiempo Completo adscrito al Centro de Ciencias de la Salud, Campus Valle de las Palmas, Baja California, Universidad Autónoma de Baja California

Dr. Orlando Morales Matamoros
Lic. en Biología, Universidad de Costa Rica
Maestría en Fisiología Humana, Universidad Estatal de Luisiana
Doctor en Ciencias, Esp. en Fisiología, Universidad del Valle, Colombia
Estudios Posdoctorales en Fisiología, Universidad de California, San Francisco
Catedrático pensionado Universidad de Costa Rica, 1990
Jefe de Cátedra de Fisiología, Universidad de Ciencias Médicas, C.R. (UCIMED) 2002-2012

Dr. Feliciano Chávez González
Cirujano Dentista
Maestría en Pedagogía
Realizando el doctorado en ciencias
Profesor de tiempo completo de la Universidad de Guadalajara
Miembro de la Academia de Fisiología

Dra. Elba Rubí Fajardo López
Médico Pediatra egresada del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en enero de 2008
Presidente de Academia de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara (U de G)
Profesor docente de la materia de Fisiología del programa de tronco común del CUCS de la U de G
Miembro Activo del Comité de Titulación de la Carrera de Médico Cirujano y Partero del CUCS de la U de G

Contenido

Prefacio xiii

SECCIÓN I Bases celulares y moleculares de la fisiología médica 1

1 Principios generales y producción de energía en fisiología médica 3

2 Revisión de la fisiología celular en fisiología médica 35

3 Inmunidad, infección e inflamación 67

4 Tejido excitable: nervios 83

5 Tejido excitable: músculo 97

6 Transmisión sináptica y de la unión 119

7 Neurotransmisores y neuromoduladores 135

SECCIÓN II Neurofisiología central y periférica 155

8 Neurotransmisión somatosensitiva: tacto, dolor y temperatura 157

9 Vista 177

10 Audición y equilibrio 199

11 Olfato y gusto 217

12 Control reflejo y voluntario de la postura y el movimiento 227

13 Sistema nervioso autónomo 255

14 Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos 269

15 Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla 283

SECCIÓN III Fisiología endocrina y de la reproducción 297

16 Conceptos básicos de la regulación endocrina 299

17 Regulación hipotalámica de las funciones hormonales 307

18 Hipófisis 323

19 Glándula tiroides 339

20 Médula y corteza suprarrenales 353

21 Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea 377

22 Desarrollo y función del aparato reproductor femenino 391

23 Fisiología del aparato reproductor masculino 419

24 Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos 431

SECCIÓN IV Fisiología del tubo digestivo 453

25 Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo 455

26 Digestión, absorción y principios nutricionales 477

27 Motilidad gastrointestinal 497

28 Funciones transportadora y metabólica del hígado 509

SECCIÓN V Fisiología cardiovascular 519

29 Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón 521

30 El corazón como bomba 539

31 La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático 555

32 Mecanismos reguladores cardiovasculares 587

33 Circulación por regiones especiales 601

SECCIÓN VI Fisiología de la respiración 619

34 Introducción a la estructura y la mecánica pulmonar 621

35 Transporte de gas y pH 641

36 Regulación de la respiración 657

SECCIÓN VII Fisiología renal 671

37 Función renal y micción 673

38 Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular 697

39 Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato 711

Respuestas a las preguntas de opción múltiple 721

Índice alfabético 723

Prefacio

DE LOS AUTORES

Nos complace mucho lanzar la 24ª edición de *Ganong. Fisiología médica*. Nos esforzamos por mantener los estándares más altos de excelencia, precisión y pedagogía que Fran Ganong desarrolló durante los 46 años que instruyó a incontables estudiantes de todo el mundo con su libro.

La respuesta a la 23ª edición, la primera a nuestro cargo, fue muy buena. Sin embargo, reconocemos que siempre se puede mejorar y que el conocimiento médico no deja de avanzar; por lo tanto, convocamos grupos de expertos y de estudiantes para que nos dieran retroalimentación sobre el estilo, contenido y nivel del texto. Con base en ello, hemos reorganizado el texto por completo e intensificado nuestros esfuerzos para asegurarnos de que el libro presente el conocimiento más avanzado. También, aumentamos el contenido clínico, en especial el relacionado a trastornos que ocurren por una fisiología anómala de los sistemas que se tratan.

Agradecemos a muchos colegas y estudiantes que se comunican con nosotros para hacernos sugerencias de aclaraciones y nuevo material. Su aportación contribuye a que este libro de texto sea muy útil. Esperamos que disfrute de los frutos de nuestros esfuerzos y del nuevo material en la 24ª edición.

Esta edición es una revisión del material original del Dr. Francis Ganong.

NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS

- Dado que la relación entre fisiología y terapéutica es muy importante, los casos clínicos ahora incluyen resúmenes sobre estrategias farmacológicas modernas para el tratamiento del padecimiento en cuestión.

NUEVO: CENTRO DE APRENDIZAJE EN LÍNEA GANONG WWW.LANGETEXTBOOKS.COM/BARRETT

(disponible sólo en inglés)

Este sitio de Ganong incluirá lo siguiente:

- Películas y animaciones para estudiantes y profesores. Los conceptos cobran vida.
- Presentaciones de PowerPoint de todas las imágenes y cuadros para profesores.
- Preguntas de repaso para que los estudiantes se autoevalúen.

NUEVO EN ESTA EDICIÓN

Cada sección cuenta ahora con una introducción:

- Información sobre los trastornos relacionados con cada sistema de órganos.
- Nuevo material introductorio que incluye principios abarcadores de la regulación endocrina en fisiología.
- Respuesta a las preguntas de repaso en el libro, con explicaciones adicionales a las respuestas incorrectas.
- Nuevos diagramas de flujo: los estudiantes han expresado que éstos son muy útiles para entrelazar los conceptos y apreciar el panorama general.
- Resúmenes de capítulos relacionados con los objetivos de cada capítulo.
- Se han ampliado las leyendas de figura: esto permite entender las figuras sin tener que volver al texto.
- Más casos clínicos.

SECCIÓN I

Bases celulares y moleculares de la fisiología médica

El estudio detallado de la estructura fisiológica y la función de los organismos vivos se basa en leyes físicas y químicas y en la estructura molecular y celular de cada tejido y órgano. La primera sección realiza una revisión de los elementos básicos en los que se asienta la estructura trascendente de las funciones del cuerpo humano. Es necesario destacar en este punto que en las secciones iniciales no se intentará una revisión exhaustiva de los aspectos biofísicos, bioquímicos, celulares y moleculares de la fisiología, sino que más bien constituyen un recordatorio de la forma en que los elementos fundamentales de las disciplinas mencionadas contribuyen a la ciencia de la fisiología médica, que expondremos en secciones ulteriores.

En la primera parte de esta sección se mencionarán los datos fundamentales de los elementos constitutivos como son electrólitos, carbohidratos, lípidos, ácidos grasos, aminoácidos, proteínas y ácidos nucleicos. Es un recordatorio de algunos de los principios y conocimientos básicos de biofísica y bioquímica y cómo encajan en el entorno fisiológico. En los Recuadros clínicos se incluyen ejemplos de aplicaciones clínicas directas que permiten establecer continuidad entre conocimientos básicos, principios fundamentales y fisiología del hombre. Después de mencionar los principios básicos se exponen los datos genéricos de las células y sus componentes. Es importante destacar que la célula es la unidad básica corporal y su conjunto e interacciones finísimas entre estas unidades fundamentales permiten que se integren las funciones apropiadas de tejidos, órganos y el cuerpo en su totalidad.

En la segunda parte de la sección introductoria expondremos los fundamentos celulares de los conocimientos de grupos de células que interactúan con muchos de los órganos y sistemas que expondremos en capítulos futuros. El primer grupo de células cuyos datos señalaremos son las que contribuyen a las reacciones inflamatorias en el organismo; estos factores individuales, su comportamiento coordinado y los efectos netos en el “sistema abierto” de la inflamación corporal se exponen en detalle. El segundo grupo de células que abordaremos son las encargadas de las respuestas excitadoras en la fisiología humana e incluyen neuronas y miocitos. Los conocimientos fundamentales de las actividades internas de tales células y la forma en que son reguladas por otras células vecinas permiten a los estudiosos entender su integración final en órganos y sistemas individuales que expondremos en secciones ulteriores.

En el final de esta primera sección haremos una introducción, recordatorio y señalamiento rápido de material bibliográfico para conocer mejor las funciones fisiológicas de órganos y sistemas que presentaremos en los capítulos siguientes. Para el conocimiento detallado de cualesquiera de los capítulos de esta sección, se señala una excelente bibliografía de textos actualizados, con la cual se logra una revisión más detenida de los principios de bioquímica, biofísica, fisiología celular, de músculos y neuronas. Las personas que sientan mayor curiosidad después de la revisión de esta primera sección, pueden revisar estos textos para un conocimiento más detallado de los principios básicos.

Principios generales y producción de energía en fisiología médica

CAPÍTULO 1

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir unidades utilizadas para medir las propiedades fisiológicas.
- Definir pH y amortiguador.
- Comprender el comportamiento de los electrólitos y definir los términos difusión, ósmosis y tonicidad.
- Definir y explicar el significado del potencial de membrana en reposo.
- Comprender en términos generales las estructuras básicas de la célula: nucleótidos, aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos.
- Comprender las estructuras complejas elaboradas a partir de estructuras básicas: DNA, RNA, proteínas y lípidos.
- Comprender la participación de estas estructuras básicas en la conformación de la estructura celular, su función y equilibrio energético.

INTRODUCCIÓN

En organismos unicelulares, todos los procesos vitales ocurren en una sola célula. Conforme progresó la evolución de los organismos multicelulares, varios grupos celulares se organizaron en tejidos y órganos con funciones particulares. En seres humanos y otros animales vertebrados los grupos celulares especializados incluyen un aparato digestivo para la digestión y absorción de alimentos, un aparato respiratorio para la captación de O_2 y eliminación de CO_2; un aparato urinario para eliminar productos de desecho metabólicos, un aparato cardiovascular para la distribución de nutrimentos, O_2 y productos del metabolismo; un aparato reproductor para perpetuar a la especie; un aparato endocrino y el sistema nervioso para coordinar e integrar la función de los otros aparatos y sistemas. Este texto revisa la forma en que funcionan estos aparatos y sistemas y los medios por los cuales cada uno contribuye a las funciones corporales en conjunto.

El primer capítulo está dedicado a la revisión de los principios biofísicos y bioquímicos y la introducción al análisis de los componentes moleculares que contribuyen a la fisiología celular.

PRINCIPIOS GENERALES

EL CUERPO COMO "SOLUCIÓN" ORGANIZADA

Las células que constituyen el cuerpo de los animales multicelulares (excepto las formas de vida más simple), ya sean acuáticos o terrestres, existen en un "mar interno" denominado **líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*)** delimitado por el aparato integumentario del animal. De este líquido, las células captan O_2 y nutrimentos y hacia él vierten sus productos de desecho metabólico. El ECF se encuentra más diluido que el agua de mar de hoy en día, pero su composición simula estrechamente la que se encontraba en los océanos primordiales en los cuales, se supone, se originó la vida.

En animales con aparatos vasculares cerrados, el ECF se divide en **líquido intersticial** y **plasma sanguíneo** circulante y el **líquido linfático que vincula los dos espacios mencionados**. El plasma y los elementos celulares de la sangre, en particular los eritrocitos, son los que ocupan el árbol vascular y en conjunto constituyen el **volumen sanguíneo total**. El líquido intersticial es la parte del ECF que está por fuera de los sistemas vascular y linfático y que baña a las células. En promedio, la tercera parte del **agua corporal total** es extracelular y los dos tercios restantes son intracelulares (**líquido intracelular**). La distribución inapropiada de los líquidos corporales en compartimientos ajenos origina edema (Recuadro clínico 1-1).

RECUADRO CLÍNICO 1-1

Edema

El edema es la acumulación de líquidos corporales dentro de los tejidos y dicho aumento depende de una mayor fuga desde la sangre, menor “extracción” por parte del sistema linfático o ambos factores de conjunto. El edema suele observarse en los pies, tobillos y piernas, pero también puede acumularse en muchas zonas corporales como consecuencia de enfermedades que incluyen las del corazón, pulmones, hígado, riñones o glándula tiroides.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El mejor tratamiento para el edema consiste en corregir el trastorno de fondo, razón por la cual el primer paso en el tratamiento es diagnosticar la causa del edema. Entre los tratamientos más generales están restringir el sodio de los alimentos para llevar al mínimo la retención de líquidos y utilizar los diuréticos apropiados.

En el varón adulto joven promedio, 18% del peso corporal está constituido por proteínas y sustancias relacionadas, 7% se compone de minerales y 15% corresponde a grasa. El restante 60% es agua. La distribución del agua se muestra en la **figura 1-1A**.

El componente intracelular del agua corporal constituye casi 40% del peso del cuerpo y el componente extracelular, cerca de 20%. Casi 25% del componente extracelular está en el sistema vascular (plasma = 5% del peso corporal) y 75% se encuentra fuera de los vasos sanguíneos (líquido intersticial = 15% del peso corporal). Todo el volumen sanguíneo representa casi 8% del peso corporal total. El flujo entre estos espacios está estrictamente regulado.

UNIDADES PARA LA MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE SOLUTOS

Para considerar los efectos de varias sustancias con importancia fisiológica y las interacciones entre ellas, el número de moléculas, cargas eléctricas o partículas de una sustancia por unidad de volumen de un líquido corporal particular a menudo son más significativas que el simple peso de la sustancia por unidad de volumen. Por esta razón, las concentraciones fisiológicas con frecuencia se expresan en términos de moles, equivalentes, u osmoles.

Moles

Un mol es el peso molecular de una sustancia en gramos, es decir, el peso molecular de una sustancia expresada en gramos. Cada mol consta de 6×10^{23} moléculas. El milimol (mmol) consta de 1/1 000 de 1 mol en tanto que el micromol (μmol) representa 1/1 000 000 de un mol. Así, 1 mol de NaCl = 23 g + 35.5 g = 58.5 g y 1 mmol = 58.5 mg. El mol es la unidad estándar para expresar la cantidad de sustancias en el Sistema Internacional de Unidades (SI).

El peso molecular de una sustancia es el cociente de la masa de una molécula de la sustancia con la masa de un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. La masa molecular es un cociente y por tanto es adimensional. Un dalton (Da) es la unidad de masa que equivale a un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. Un kilodalton (kDa = 1 000 Da) es una unidad útil para expresar la masa molecular de las proteínas. Así, por ejemplo, se puede hablar de una proteína de 64 kDa o establecer que la masa molecular de una proteína es de 64 000 Da. No obstante, como el peso molecular es un cociente adimensional es incorrecto decir que el peso molecular de la proteína es de 64 kDa.

Equivalentes

El concepto de equivalencia eléctrica es importante en fisiología porque muchos de los solutos en el cuerpo se encuentran en forma de partículas cargadas. Un equivalente (eq) es 1 mol de una sustancia ionizada dividida entre su valencia. Un mol de NaCl se disocia en 1 eq de Na^+ y 1 eq de Cl^-. Un equivalente de Na^+ = 23 g, pero 1 de Ca^{2+} = 40 g/2 = 20 g. Un miliequivalente (meq) corresponde a 1/1 000 de 1 equivalente.

La equivalencia eléctrica no es necesariamente la misma que la equivalencia química. Un gramo equivalente es el peso de una sustancia que es químicamente equivalente a 8.000 g de oxígeno. La normalidad (N) de una solución es el número de gramos equivalentes en 1 L. Una solución al 1 N de ácido clorhídrico contiene tanto H^+ (1 g) como Cl^- (35.5 g) equivalentes = (1 g + 35.5 g)/L = 36.5 g/L.

AGUA, ELECTRÓLITOS Y EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La molécula de agua (H_2O) es un solvente ideal para las reacciones fisiológicas. El agua tiene un **momento de dipolo** en el cual el oxígeno desplaza ligeramente los electrones de los átomos de hidrógeno y crea una separación de cargas que lo convierte en una molécula **polar**, lo que permite que el agua disuelva diversos átomos y moléculas con carga. También permite que las moléculas de H_2O interactúen con otras moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno. La red de puentes de hidrógeno formada en el agua le da diversas propiedades fundamentales en la fisiología: 1) el agua tiene una tensión superficial elevada, 2) el agua posee una gran capacidad calórica y necesita temperaturas elevadas para la vaporización y 3) el agua tiene una constante dieléctrica alta. En términos simples, el agua es un líquido biológico excelente que actúa como soluto al tiempo que proporciona una transferencia óptima de calor y de conducción de corriente.

Los **electrólitos** (p. ej., NaCl) son moléculas que se disocian en el agua a sus equivalentes catiónico (Na^+) y aniónico (Cl^-). Debido a la carga neta en las moléculas de agua, estos electrólitos no tienden a unirse nuevamente en el agua. Existen muchos electrólitos importantes en fisiología, entre los que resaltan Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-. Es importante notar que los electrólitos y otros compuestos con carga (p. ej., proteínas) tienen distribución heterogénea en los líquidos corporales **(fig. 1-1B)**. Estas diferencias desempeñan una función importante en la fisiología.

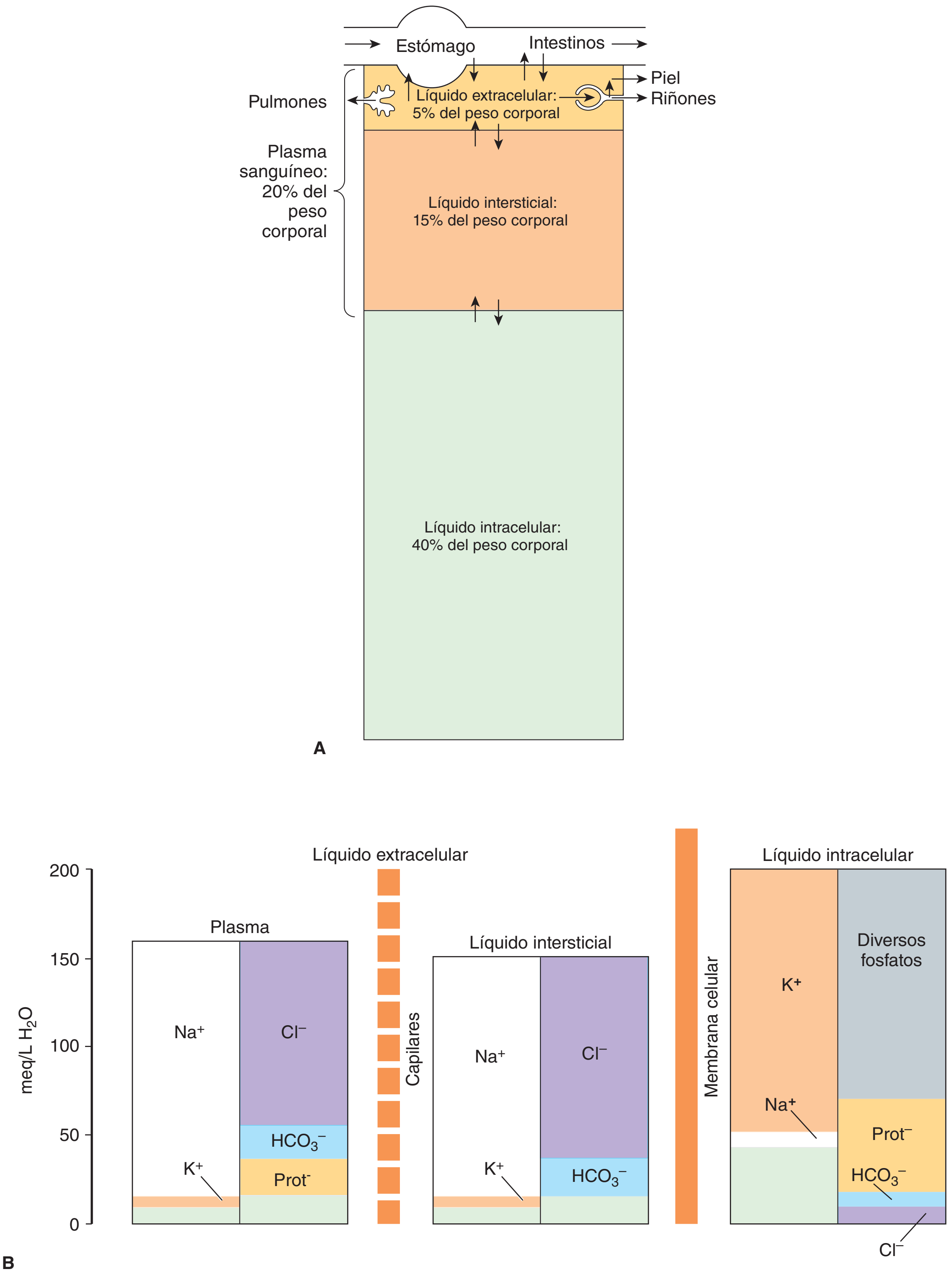

Estómago
Intestinos
Piel
Riñones
Pulmones
Líquido extracelular: 5% del peso corporal
Plasma sanguíneo: 20% del peso corporal
Líquido intersticial: 15% del peso corporal
Líquido intracelular: 40% del peso corporal
A
Líquido extracelular
Líquido intracelular
200
150
100
50
0
meq/L H_2O
Plasma
Na^+
Cl^-
HCO_3^-
K^+
Prot⁻
Capilares
Líquido intersticial
Na^+
Cl^-
K^+
HCO_3^-
Membrana celular
K^+
Diversos fosfatos
Na^+
Prot⁻
HCO_3^-
Cl^-
B

FIGURA 1-1 Organización de los líquidos y electrólitos corporales en los compartimientos. A) Los líquidos corporales se dividen en compartimientos intracelular y extracelular (ICF y ECF, respectivamente). Su contribución al porcentaje de peso corporal (tomando como referencia un varón adulto joven sano; existen ligeras variaciones con la edad y el género) destaca el dominio de los líquidos como componente corporal. Los líquidos transcelulares constituyen un porcentaje muy pequeño de los líquidos totales y no se muestran. Las flechas representan el desplazamiento de líquidos entre los compartimientos. **B)** Los electrólitos y proteínas tienen distribución desigual entre los líquidos corporales. Esta distribución desigual es fundamental para la fisiología. Prot⁻, proteínas, las cuales tienden a tener una carga negativa en pH fisiológico.

pH Y ACTIVIDAD AMORTIGUADORA

La conservación de una concentración estable de iones hidrógeno ($[H^+]$) en los líquidos corporales es esencial para la vida. El **pH** de una solución se define como el logaritmo inverso de base 10 de la concentración de H^+ ($[H^+]$), es decir, el logaritmo negativo de $[H^+]$. El pH del agua a 25°C, en la cual los iones de H^+ y OH^- se encuentran en las mismas cantidades, es de 7.0 (fig. 1-2). Por cada unidad de pH por debajo de 7.0, la concentración de $[H^+]$ se incrementa 10 veces; por cada unidad de pH por arriba de 7.0, disminuye 10 veces. El plasma de los individuos sanos tiene un pH ligeramente alcalino, que se mantiene en un margen estrecho de 7.35 a 7.45 (Recuadro clínico 1-2). Por el contrario, el pH gástrico puede ser bastante ácido (en el orden de 3.0) y las secreciones pancreáticas suelen ser muy alcalinas (con pH cercano a 8.0). La actividad enzimática y la estructura proteínica con frecuencia son sensibles al pH y en cualquier compartimiento corporal o celular la conservación del pH permite la eficiencia máxima de enzimas y proteínas.

Las moléculas que actúan como donadores de H^+ en las soluciones se consideran ácidas, en tanto que aquellas que tienden a eliminar H^+ de las soluciones se consideran alcalinas. Los ácidos fuertes (p. ej., HCl) o bases fuertes (p. ej., NaOH) se disocian por completo en el agua y por lo tanto pueden cambiar más la concentración de $[H^+]$ en solución. En compuestos fisiológicos, la mayor parte de los ácidos o bases se consideran "débiles", es decir, contribuyen con relativamente pocos H^+ o eliminan pocos H^+ de la solución. El pH corporal se estabiliza por la **capacidad amortiguadora** de los líquidos corporales. Un **amortiguador** es una sustancia que tiene la capacidad de enlazar o liberar H^+ en una solución, con lo que se mantiene el pH relativamente constante pese a la adición de cantidades considerables de compuestos ácidos o alcalinos. Existe un gran número de amortiguadores que actúan en los líquidos biológicos en un momento dado. Todos los compuestos amortiguadores acoplados en una solución homogénea se encuentran en equilibrio con la misma concentración de iones hidrógeno, lo que se conoce como **principio isohídrico**. Una consecuencia de este principio es que al analizar un sistema amortiguador aislado, se puede comprender en gran medida la forma en que se comportan todos los amortiguadores biológicos en ese sistema.

RECUADRO CLÍNICO 1-2

Trastornos acidobásicos

Surgen situaciones de exceso de ácido (acidosis) o de compuestos alcalinos (alcalosis) cuando el pH de la sangre se sitúa por fuera de sus límites normales (que son 7.35-7.45). Los cambios en cuestión disminuyen el aporte de O_2 y la eliminación de CO_2 de los tejidos. Se conocen muy diversas situaciones y enfermedades que interfieren en el control del pH en el organismo y hacen que el pH de la sangre se sitúe fuera de sus límites normales. Los trastornos acidobásicos que provienen de la función respiratoria, al grado de que se altera la concentración de CO_2, reciben los nombres de acidosis y alcalosis respiratorias. Los trastornos fuera del aparato respiratorio que modifican la concentración de HCO_3^- han sido denominados acidosis y alcalosis metabólicas. Las dos alteraciones recién mencionadas provienen de perturbaciones electrolíticas, vómito o diarrea graves, ingestión de algunos fármacos, drogas y toxinas, nefropatías y enfermedades que afectan el metabolismo normal (como la diabetes).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento apropiado de los trastornos acidobásicos depende de la identificación precisa de las alteraciones causales básicas; lo anterior es muy válido especialmente cuando surgen alteraciones mixtas o combinadas. En el comienzo habrá que emprender el tratamiento de la acidosis respiratoria al restablecer la ventilación, en tanto que las medidas para corregir la alcalosis respiratoria se orientan a la causa de fondo. En forma típica se utilizan soluciones de bicarbonato para tratar la acidosis metabólica aguda. La dosis adecuada de cloruro de sodio restaura el equilibrio acidobásico a lo normal, en cuestión de días en el caso de sujetos con alcalosis metabólica que responde a la administración de cloruro, mientras la que es resistente a la administración de este ion obliga a corregir la causa primaria.

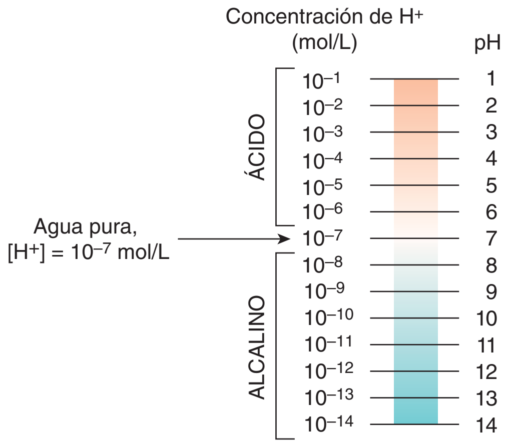


FIGURA 1-2 Concentración de protones y pH. Se muestra la concentración relativa de protones (H^+) para las soluciones en comparación con una escala de pH.

Cuando se agregan ácidos a una solución hay disociación de algunos de los componentes ácidos (HA) en su fracción de protón (H^+) y ácido libre (A^-). Esto con frecuencia se escribe como una ecuación:

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^-$$

Según la ley de acción de masas, en términos matemáticos se puede definir una relación para la disociación como:

$$K_a = [H^+]\ [A-]/[HA]$$

donde K_a es una constante y los corchetes representan las concentraciones de los compuestos individuales. En términos sencillos, el producto de la concentración de protones ($[H^+]$) multiplicado por la concentración de ácido libre ($[A^-]$) dividido entre la concentración de ácido no disociado ($[HA]$) es una constante definida (K). Esto puede expresarse de la siguiente manera:

$$[H^+] = K_a\ [HA]/[A^-]$$

Si se añade el logaritmo a cada lado de la ecuación:

$$\log [H^+] = \log K_a + \log[HA]/[A^-]$$

Ambos lados de la ecuación se multiplican por −1 con lo que se obtiene:

$$-\log [H^+] = -\log K_a + \log[A^-]/[HA]$$

Esto puede escribirse en una forma más convencional que se conoce como **ecuación de Henderson Hasselbalch**:

$$pH = pK_a + \log [A^-]/[HA]$$

Esta ecuación relativamente simple es de gran importancia. Un aspecto que se puede notar a simple vista es que la capacidad amortiguadora de un ácido débil en particular es mejor cuando su pK_a es igual al pH de la solución, o cuando:

$$[A^-] = [HA],\ pH = pK_a$$

Se pueden aplicar ecuaciones similares a las bases débiles. Un amortiguador importante en el cuerpo es el ácido carbónico, el cual es un ácido débil y que se disocia sólo en parte en H^+ y bicarbonato:

$$H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Si se añade H^+ a la solución de ácido carbónico, el equilibrio se inclina hacia la izquierda y la mayor parte del H^+ añadido se elimina de la solución. Si se añade OH^-, se combinan H^+ y OH^- con lo que se elimina H^+ de la solución. Sin embargo, la disminución se contrarresta por una mayor disociación de H_2CO_3 y se disminuye la reducción en la concentración de H^+. Una característica particular del bicarbonato es la relación entre su capacidad amortiguadora y la capacidad de los pulmones para eliminar dióxido de carbono del cuerpo. Otros amortiguadores de importancia biológica incluyen los fosfatos y las proteínas.

DIFUSIÓN

La difusión es el proceso por el cual se expande un gas o una sustancia en una solución, debido al movimiento de sus partículas, para ocupar todo el volumen disponible. Las partículas (moléculas o átomos) de una sustancia disueltas en un solvente se encuentran en movimiento aleatorio continuo. Una partícula tiene la misma posibilidad de desplazarse hacia el interior o al exterior del área en la cual se encuentra en altas concentraciones. No obstante, como hay más partículas en el área de alta concentración, el número total de partículas que se desplazan a áreas de baja concentración es mayor; es decir, existe un **flujo neto** de partículas de soluto de las áreas de alta concentración a las de baja concentración. El tiempo necesario para el equilibrio por medio de difusión es proporcional al cuadrado de la distancia de difusión. La magnitud de la tendencia de difusión de una región a otra es directamente proporcional al área a través de la cual tendrá lugar la difusión y al **gradiente de concentración** o **gradiente químico**, el cual es la diferencia de la concentración de la sustancia que se difunde dividida entre el grosor de la capa a través de la cual ocurre la difusión (**ley de la difusión de Fick**). Así,

$$J = -DA\frac{\Delta c}{\Delta x}$$

en donde J es el cociente neto de difusión, D es el coeficiente de difusión, A es el área y $\Delta c/\Delta x$ es el gradiente de concentración. El signo negativo indica la dirección de la difusión. Cuando se considera el movimiento de moléculas de mayor a menor concentraciones, se obtiene un valor negativo de $\Delta c/\Delta x$, de forma que al multiplicarlo por −DA se obtiene un valor positivo. La permeabilidad de las interfaces o límites a través de los cuales se produce la difusión en el organismo es variable, pero la difusión sigue siendo una gran fuerza que modifica la distribución de agua y de solutos.

ÓSMOSIS

Cuando una sustancia se disuelve en agua, la concentración de moléculas de agua en la solución es inferior al que se encuentra en el agua pura, porque la adición de soluto ocasiona que dicha solución ocupe un mayor volumen en comparación con el agua sola. Si la solución se coloca en un lado de una membrana que es permeable al agua pero no al soluto y se coloca un volumen igual de agua del otro lado, las moléculas de agua se difunden hacia un menor gradiente de concentración (químico) en la solución (**fig. 1-3**). Este proceso se denomina **ósmosis** y consiste en la difusión de moléculas de **solvente** hacia la región en la cual hay concentraciones más elevadas del **soluto** para el cual la membrana es impermeable. Este es un importante factor en los procesos fisiológicos. La tendencia para el desplazamiento de moléculas de solvente a la región con mayor concentración de solutos puede evitarse al aplicar presión a la solución más concentrada. La presión necesaria para evitar la migración de solvente es la **presión osmótica** de la solución.

La presión osmótica (al igual que la disminución de la presión del vapor, la disminución del punto de congelación y la elevación del punto de ebullición) depende del número más que del tipo de partículas en una solución; esto constituye una propiedad coligativa fundamental de las soluciones. En una **solución ideal** la presión osmótica (P) se relaciona con la temperatura y el volumen en la misma forma que la presión de un gas:

$$P = \frac{nRT}{V}$$

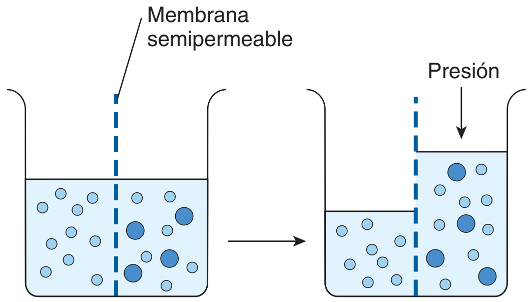


FIGURA 1-3 Diagrama que representa la ósmosis. Las moléculas de agua se representan con círculos claros, las moléculas de soluto, con círculos oscuros. En el diagrama del lado izquierdo, se coloca agua en un lado de la membrana permeable a ella, pero no al soluto y se agrega un volumen igual de solución de soluto en el otro lado. Las moléculas de agua se desplazan siguiendo su gradiente de concentración (químico) hacia la solución y, como se muestra en el diagrama del lado derecho, se incrementa el volumen de la solución. Como lo indica la flecha del lado derecho, la presión osmótica es aquella que debería aplicarse para evitar el desplazamiento de las moléculas de agua.

donde n es el número de partículas, R es la constante del gas, T es la temperatura absoluta y V es el volumen. Si T se mantiene constante, es claro que la presión osmótica es proporcional al número de partículas en la solución por unidad de volumen. Por ello, la concentración de partículas con actividad osmótica suele ser expresada en términos de **osmoles**. Un osmol (osm) equivale al peso molecular en gramos de una sustancia dividida entre el número de partículas en movimiento libre que cada molécula libera a la solución. Para las soluciones biológicas, más a menudo se utilizan los miliosmoles (mosm; 1/1 000 de 1 osm).

Si el soluto es un compuesto no ionizante, como la glucosa, la presión osmótica es una función del número de moléculas de glucosa presentes. Si el soluto se ioniza y forma una solución ideal, cada ion es una partícula con actividad osmótica. Por ejemplo, el NaCl podría disociarse en iones de Na^+ y Cl^-, de forma que cada mol en la solución proporcionaría 2 osm. Un mol de Na_2SO_4 se disociaría en Na^+, Na^+ y SO_4^{2-} originando 3 osm. Sin embargo, los líquidos corporales no son soluciones ideales y aunque la disociación de los electrólitos fuertes suele ser completa, el número de partículas libres que ejercen un efecto osmótico es reducido a causa de las interacciones entre los iones. Por tanto, la capacidad osmótica está determinada más por la concentración eficaz (**actividad**) que por el número de equivalentes de un electrólito en una solución. Esto explica, por ejemplo, que 1 mmol de NaCl por litro en los líquidos corporales contribuya con un poco menos de 2 mosm de partículas con actividad osmótica por litro. Mientras más concentrada sea la solución, mayor será la diferencia para ser una solución ideal.

La concentración osmolal de una sustancia en un líquido se mide por el grado en el cual disminuye el punto de congelación, en donde 1 mol de una solución ideal disminuye el punto de congelación 1.86°C. El número de miliosmoles por litro en una solución equivale a una disminución del punto de congelación dividido entre 0.00186. La **osmolaridad** es el número de osmoles por litro de solución (p. ej., plasma), en tanto que la **osmolalidad** es el número de osmoles por kilogramo de solvente. Por tanto, la osmolaridad se ve afectada por el volumen de diversos solutos en la solución y por la temperatura, en tanto que la osmolalidad no se afecta. Las sustancias con actividad osmótica en el cuerpo se disuelven en agua y la densidad de ésta es de 1, de forma que las concentraciones osmolales pueden expresarse en términos de osmoles por litro (osm/L) de agua. En esta obra, se consideran las concentraciones osmolales más que las osmolares y la osmolalidad se expresa en términos de miliosmoles por litro (de agua).

Obsérvese que aunque una solución homogénea contenga partículas con actividad osmótica y pueda decirse que tiene presión osmótica, sólo puede ejercer una presión osmótica cuando se encuentra en contacto con otra solución a través de una membrana permeable al solvente pero no al soluto.

CONCENTRACIÓN OSMOLAL DEL PLASMA: TONICIDAD

El punto de congelación del plasma humano normal es en promedio –0.54°C, lo que corresponde a una concentración osmolal en el plasma de 290 mosm/L. Esto equivale a una presión osmótica en comparación con el agua pura de 7.3 atm. Es posible esperar que la osmolalidad sea mayor que esta cifra, porque la suma de todos los equivalentes de cationes y aniones en el plasma es mayor de 300. Esta cifra no es tan alta porque el plasma no es una solución ideal y las interacciones iónicas reducen el número de partículas libres para ejercer el efecto osmótico. Con excepción de los casos en los que ha habido tiempo insuficiente después de un cambio súbito en la composición para que ocurra el equilibrio, todos los compartimientos hídricos del cuerpo se encuentran en equilibrio osmótico (o muy cerca del mismo). El término **tonicidad** se utiliza para describir la osmolalidad de una solución con respecto al plasma. Las soluciones que tienen la misma osmolalidad que el plasma se denominan **isotónicas**; las de mayor osmolalidad se denominan **hipertónicas** en tanto que aquellas con menores cifras de osmolalidad son **hipotónicas**. Todas las soluciones que al inicio son isoosmóticas con el plasma (es decir, todas aquellas que tienen la misma presión osmótica o depresión del punto de congelamiento que el plasma) permanecerían isotónicas de no ser por el hecho de que algunos solutos se difunden hacia las células y otros se metabolizan. Así, una solución salina al 0.9% permanece isotónica porque no existe desplazamiento neto de partículas con actividad osmótica de la solución hacia las células y las partículas no se metabolizan. Por otra parte, una solución glucosada al 5% es isotónica al momento en el que se administra por vía intravenosa, pero la glucosa sufre metabolismo, de forma que el efecto neto es la aplicación de una solución hipotónica.

Es importante notar las contribuciones relativas de diversos componentes del plasma a la concentración osmolal total del plasma. De los 290 mosm presentes en cada litro de plasma normal, casi 20 mosm corresponden a Na^+ y aniones acompañantes, sobre todo Cl^- y HCO_3^-. Otros cationes y aniones contribuyen relativamente poco. Aunque la concentración de proteínas plasmáticas es muy alta cuando se expresa en g/L, por lo común contribuyen con menos de 2 mosm/L por sus elevados pesos moleculares. Los principales solutos no electrolíticos del plasma son glucosa y urea, que en condiciones habituales se encuentran en equilibrio con las células. Su participación con la osmolalidad suele ser cercana a 5 mosm/L pero puede ser mucho mayor en estados de hiperglucemia o uremia. La osmolalidad plasmática total es importante para valorar la deshidratación, hidratación excesiva y otras anomalías de líquidos y electrólitos **(Recuadro clínico 1-3)**.

DIFUSIÓN NO IÓNICA

Algunos ácidos y bases débiles son muy solubles en la membrana celular en su forma no disociada, mientras que no pueden atravesar la membrana en su forma con carga (es decir, en la forma disociada). En consecuencia, si las moléculas de una sustancia no disociada se difunden de uno a otro lado de la membrana y después se disocian, hay un movimiento neto apreciable de la sustancia no disociada de un lado de la membrana al otro. Este fenómeno se conoce como **difusión no iónica**.

EFECTO DE DONNAN

Cuando un ion en un lado de la membrana no se puede difundir a través de la misma, la distribución de otros iones para los cuales la membrana es permeable se ve afectada en una forma predecible. Por ejemplo, la carga negativa de un anión no difusible dificulta la difu-

RECUADRO CLÍNICO 1-3

Osmolalidad plasmática y enfermedad

A diferencia de las células vegetales, que tienen paredes celulares rígidas, las membranas celulares de animales son flexibles. Por tanto, las células animales se expanden cuando se exponen a un líquido extracelular hipotónico y reducen su tamaño cuando se exponen a líquido extracelular hipertónico. Las células contienen conductos iónicos y bombas que pueden ser activadas por cambios moderados en la osmolalidad; sin embargo pueden ser superadas bajo ciertas situaciones patológicas. La hiperosmolalidad puede causar coma hiperosmolar. Por la participación predominante de los principales solutos y la desviación que tiene el plasma con respecto a una solución ideal, es posible aproximar en términos generales la osmolalidad plasmática con una variante de unos mosm/L al utilizar la siguiente fórmula, en la cual las constantes convierten las unidades clínicas a mmol de soluto por litro:

$$\text{Osmolalidad (mosm/L)} = 2\,[\text{Na}^+]\,(\text{meq/L}) + 0.055\,[\text{glucosa}]\,(\text{mg/100 ml}) + 0.36[\text{BUN}]\,(\text{mg/100 ml})$$

El BUN es el nitrógeno ureico sanguíneo. La fórmula también es útil para detectar concentraciones anormalmente elevadas de otros solutos. Una osmolalidad plasmática observada (medida por disminución del punto de congelación) que excede en gran medida el valor predicho con esta fórmula probablemente indica la presencia de sustancias extrañas como etanol, manitol (en ocasiones administrado para reducir el volumen de las células con edema por medios osmóticos) o venenos como etilenglicol (componente del anticongelante para automóviles) o metanol (de combustible alterno para automóviles).

sión de cationes difusibles y favorece la difusión de aniones difusibles. Considérese la siguiente situación,

$$\begin{array}{ccc} \underline{\text{X}} & & \underline{\text{Y}} \\ & \text{m} & \\ \text{K}^+ & | & \text{K}^+ \\ \text{Cl}^- & | & \text{Cl}^+ \\ \text{Prot}^- & | & \end{array}$$

en la cual la membrana (m) entre los compartimientos X y Y es impermeable a las proteínas con carga (Prot^-) pero es permeable a K^+ y Cl^-. Asumiendo que la concentración de aniones y cationes a ambos lados de la membrana sea igual al inicio, el Cl^- se difunde siguiendo su gradiente de concentración de Y a X en tanto que K^+ se desplaza con el Cl^- de carga negativa porque posee la carga opuesta. Por tanto

$$[K^+_X] > [K^+_Y]$$

Además,

$$[K^+_X] + [Cl^-_X] + [\text{Prot}^-_X] > [K^+_Y] + [Cl^-_X]$$

esto es, se encuentran más partículas con actividad osmótica en el lado X que en el lado Y.

Donnan y Gibbs mostraron que en presencia de un ion no difusible, los iones difusibles se distribuyen de forma tal que el equilibrio entre sus concentraciones sea igual:

$$\frac{[K^+_X]}{[K^+_Y]} = \frac{[Cl^-_Y]}{[Cl^-_X]}$$

Despejando,

$$[K^+_X] + [Cl^-_X] = [K^+_Y] + [Cl^-_Y]$$

Esto se conoce como **ecuación de Gibbs-Donnan**, la cual se aplica para cualquier par de cationes y aniones de la misma valencia.

El efecto de Donnan sobre la distribución de iones tiene tres efectos en el cuerpo que se mencionan a continuación y se revisan más adelante. En primer lugar, por la presencia de proteínas con carga (Prot^-) en las células, hay más partículas con actividad osmótica en las células que en el líquido intersticial y como las células animales tienen paredes celulares flexibles, la ósmosis podría favorecer su hinchazón y eventual rotura si no fuera porque la **Na, K,-ATPasa** bombea iones de vuelta hacia el exterior de la célula. De esta manera, el volumen y la presión normal de la célula dependen de la Na, K-ATPasa. En segundo lugar, como en condiciones de equilibrio la distribución de los iones que pasan a través de la membrana (m en el ejemplo utilizado) es asimétrica, existe una diferencia eléctrica a ambos lados de la membrana cuya magnitud puede determinarse por medio de la **ecuación de Nernst**. En el ejemplo mostrado, el lado X tendrá carga negativa con respecto al lado Y. Las cargas se alinean a lo largo de la membrana, con el gradiente de concentración para Cl^- exactamente equilibrado por el gradiente eléctrico dirigido de manera opuesta y lo mismo ocurre para el K^+. En tercer lugar, como hay más proteínas en el plasma que en el líquido intersticial, hay un efecto de Donnan sobre el desplazamiento de iones a través de la pared capilar.

FUERZAS QUE ACTÚAN SOBRE LOS IONES

Las fuerzas que actúan a través de la membrana celular sobre cada ion pueden analizarse por medios matemáticos. Los iones cloruro (Cl^-) se encuentran presentes en mayores concentraciones en el líquido extracelular que en el interior de la célula y tienden a difundirse siguiendo su **gradiente de concentración** hacia el interior de la célula. El interior de la célula es negativo con respecto al exterior y los iones cloruro son desplazados hacia fuera de las células siguiendo su **gradiente eléctrico**. Se alcanza un estado de equilibrio entre la entrada y la salida de Cl^-. Se denomina **potencial de equilibrio** al potencial de membrana en el cual existe este equilibrio. Su magnitud puede calcularse con la ecuación de Nernst en la siguiente forma:

$$E_{Cl} = \frac{RT}{FZ_{Cl}}\ \mathrm{In}\ \frac{[Cl_o^-]}{[Cl_i^-]}$$

en donde

E_{Cl} = potencial de equilibrio para Cl^-
R = constante de gas
T = temperatura absoluta
F = Faradio (número de culombios por mol de carga)
Z_{Cl} = valencia de Cl^- (–1)
$[Cl_o^-]$ = concentración de Cl^- fuera de la célula
$[Cl_i^-]$ = concentración de Cl^- en el interior de la célula

La conversión del logaritmo natural al logaritmo de base 10 y la sustitución de algunas de las constantes con valores numéricos con temperatura de 37°C da origen a la siguiente ecuación:

$$E_{Cl} = 61.5 \log \frac{[Cl_i^-]}{[Cl_o^-]} \qquad (\text{a } 37°\text{C})$$

Nótese que al convertir a la expresión simplificada el cociente de la concentración se invirtió debido a que se eliminó la valencia −1 de la expresión.

El potencial de equilibrio para Cl^- (E_{Cl}) en la neurona espinal de los mamíferos, calculado a partir de los valores estándar que se presentan en el **cuadro 1-1**, es de −70 mV, un valor idéntico al potencial de membrana medido en reposo (−70 mV). Por lo tanto, no se necesitan fuerzas adicionales a las ya representadas por los gradientes químico y eléctrico para explicar la distribución de Cl^- a través de la membrana.

Puede calcularse un potencial de equilibrio similar para K^+ (E_K; de nuevo a 37°C):

$$E_K = \frac{RT}{FZ_K} \mathrm{In} \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} = 61.5 \log \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} \qquad (\text{a } 37°\text{C})$$

donde

E_K = potencial de equilibrio para K^+
Z_K = valencia de K^+ (+1)
$[K_o^+]$ = concentración de K^+ fuera de la célula
$[K_o^+]$ = concentración de K^+ en el interior de la célula
R, T y F igual que en la ecuación anterior

En este caso, el gradiente de concentración se dirige hacia afuera y el gradiente eléctrico hacia el interior de la célula. En las neuronas motoras espinales de los mamíferos, el E_K es de −90 mV (cuadro 1-1). Como el potencial de membrana en reposo es −70 mV, hay más K^+ en las neuronas de lo que puede explicarse por los gradientes eléctricos y químicos.

La situación para el Na^+ es muy diferente a la del K^+ y el Cl^-. La dirección del gradiente químico de Na^+ es hacia el interior de la célula, el área donde se encuentra en menor concentración y el gradiente eléctrico sigue la misma dirección. El valor de E_{Na} es de +60 mV (cuadro 1-1). Debido a que E_K y E_{Na} no son iguales al potencial de membrana, se esperaría que la célula gradualmente ganara Na^+ y perdiera K^+ si solamente las fuerzas químicas y eléctricas actuaran a través de la membrana. Sin embargo, la concentración intracelular de Na^+ y K^+ permanece constante por la permeabilidad selectiva y por la acción de la Na, K-ATPasa que transporta en forma activa Na^+ hacia el exterior de la célula y K^+ hacia el interior de la misma (en contra de su respectivo gradiente electroquímico).

CUADRO 1-1 Concentración de algunos iones en el interior y en el exterior de neuronas motoras espinales de mamíferos

Ion	Concentración (mmol/L de H_2O) Interior de la célula	Exterior de la célula	Potencial de equilibrio (mV)
Na^+	15.0	150.0	+60
K^+	150.0	5.5	−90
Cl^-	9.0	125.0	−70

Potencial de membrana en reposo = −70 mV.

ORIGEN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA

La distribución de iones a través de la membrana celular y la naturaleza de esta membrana explican el potencial de membrana. El gradiente de concentración para el K^+ facilita su desplazamiento hacia afuera de la célula a través de los conductos de K^+, pero su gradiente eléctrico sigue la dirección opuesta (hacia el interior de la célula). En consecuencia, se alcanza un equilibrio en el cual la tendencia del K^+ para desplazarse al exterior de la célula se equilibra por su tendencia a desplazarse al interior de la misma y en dicho equilibrio hay un ligero exceso de cationes fuera de la célula y de aniones en el interior. Esta situación se mantiene por la acción de la Na, K-ATPasa, que utiliza la energía obtenida del ATP para bombear K^+ de regreso al interior de la célula y mantiene baja la concentración intracelular de Na^+. La Na, K-ATPasa desplaza tres moléculas de Na^+ fuera de la célula por cada dos de K^+ que entran y por tanto también contribuye al potencial de membrana, lo que se conoce como bomba **electrógena**. Cabe resaltar que el número de iones que participan en el potencial de membrana es una fracción mínima del número total presente y que las concentraciones totales de iones positivos y negativos son iguales en cualquier sitio, excepto a lo largo de la membrana.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

TRANSFERENCIA DE ENERGÍA

La energía utilizada en los procesos celulares se almacena principalmente en los enlaces entre los residuos de ácido fosfórico y algunos compuestos orgánicos. Como la energía de formación de enlaces en algunos de estos fosfatos es particularmente elevada, cuando se hidroliza el enlace se liberan cantidades de energía relativamente grandes (10 a 12 kcal/mol). Los compuestos que contienen dichas uniones se denominan **compuestos de fosfato de alta energía**. No todos los fosfatos orgánicos son de alta energía. Muchos, por ejemplo el de la glucosa-6-fosfato son enlaces de baja energía cuya hidrólisis produce 2 a 3 kcal/mol. Algunos de los intermediarios formados en el metabolismo de carbohidratos son fosfatos de alta energía, pero el compuesto de fosfato de alta energía más importante es el **trifosfato de adenosina** (**ATP**). Esta molécula ubicua **(fig. 1-4)** es el almacén energético del cuerpo. Con su hidrólisis a difosfato de adenosina (ADP) libera energía directamente a procesos tales como la contracción muscular, el transporte activo y la síntesis de muchos compuestos químicos. La pérdida de otro fosfato para formar monofosfato de adenosina (AMP) libera más energía.

Otro grupo de compuestos de alta energía son los tioésteres, derivados acílicos de mercaptanos. La **coenzima A** (**CoA**) es un mercaptano ampliamente distribuido que contiene adenina, ribosa, ácido pantoténico y tioetanolamina **(fig. 1-5)**. La CoA reducida (que suele abreviarse HS-CoA) reacciona con grupos acilo (R–CO–) para

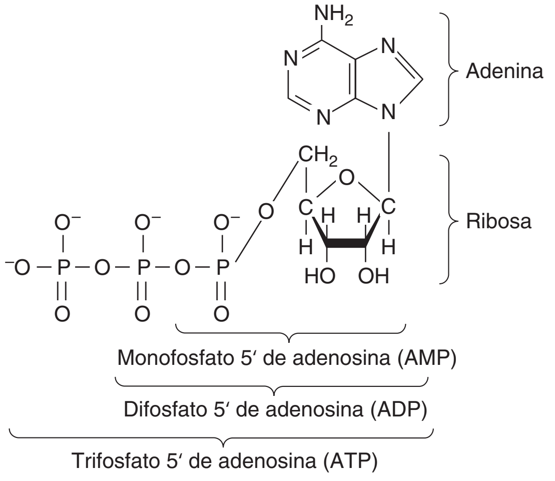

NH2
Adenina
Ribosa
Monofosfato 5′ de adenosina (AMP)
Difosfato 5′ de adenosina (ADP)
Trifosfato 5′ de adenosina (ATP)

FIGURA 1-4 **Derivados de adenosina ricos en energía.** El trifosfato de adenosina se degrada hasta sus bases de purina y carbohidrato (lado derecho) y en sus derivados de fosfato ricos en energía (en la parte inferior). (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry,* 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

dar origen a derivados R–CO–S–CoA. Uno de los principales ejemplos es la reacción de HS–CoA con el ácido acético para formar acetilcoenzima A (acetil-CoA), un compuesto de una importancia fundamental en el metabolismo intermedio. La acetilcoenzima A contiene cantidades de energía mucho mayores que el ácido acético y por tanto se combina fácilmente con sustancias en reacciones que de otra forma necesitarían energía externa. Por lo tanto, a menudo se conoce a la acetil-CoA como "acetato activo". Desde el punto de vista energético, la formación de 1 mol de cualquier compuesto con acil-CoA equivale a la formación de 1 mol de ATP.

OXIDACIÓN BIOLÓGICA

La **oxidación** es la combinación de una sustancia con O_2, la pérdida de hidrógeno o de electrones. Al proceso inverso se le denomina **reducción**. Las reacciones de oxidación biológica son catalizadas por enzimas específicas. Los cofactores (iones simples) o las coenzimas (sustancias orgánicas no proteínicas) son sustancias accesorias que suelen actuar como transportadores para los productos de la reacción. A diferencia de las enzimas, las coenzimas pueden catalizar diversas reacciones.

Varias coenzimas actúan como aceptores de hidrógeno. Una forma común de oxidación biológica es la eliminación de hidrógeno de los grupos R–OH, dando origen a R=O. En dichas reacciones de deshidrogenación, el dinucleótido de nicotinamida y la adenina (NAD^-) y el fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina ($NADP^+$) capta hidrógeno, dando origen a dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina (NADPH) **(fig. 1-6)**. El hidrógeno se transfiere entonces al sistema de flavoproteína-citocromo, reoxidando al NAD^+ y al $NADP^+$. El dinucleótido de flavina y adenina (FAD) se forma cuando se fosforila la riboflavina formando mononucleótido de flavina (FMN) el cual más tarde se combina con AMP dando origen al dinucleótido. El FAD puede aceptar hidrógenos en una forma similar dando origen a sus derivados hidrogenados (FADH) y dihidrogenados ($FADH_2$).

El sistema de flavoproteína-citocromo es una cadena de enzimas que transfiere moléculas de hidrógeno al oxígeno, con lo cual se produce agua. Este proceso ocurre en la mitocondria. Cada enzima en la cadena es sometida a reducción y más tarde se reoxidan conforme el hidrógeno es transferido a lo largo de la cadena. Cada una de las enzimas es una proteína con un grupo no proteínico unido. La enzima final en la cadena es la oxidasa de citocromo *c*, que transfiere hidrógenos al O_2 formando H_2O. Contiene dos átomos de Fe y tres de Cu y tiene 13 subunidades.

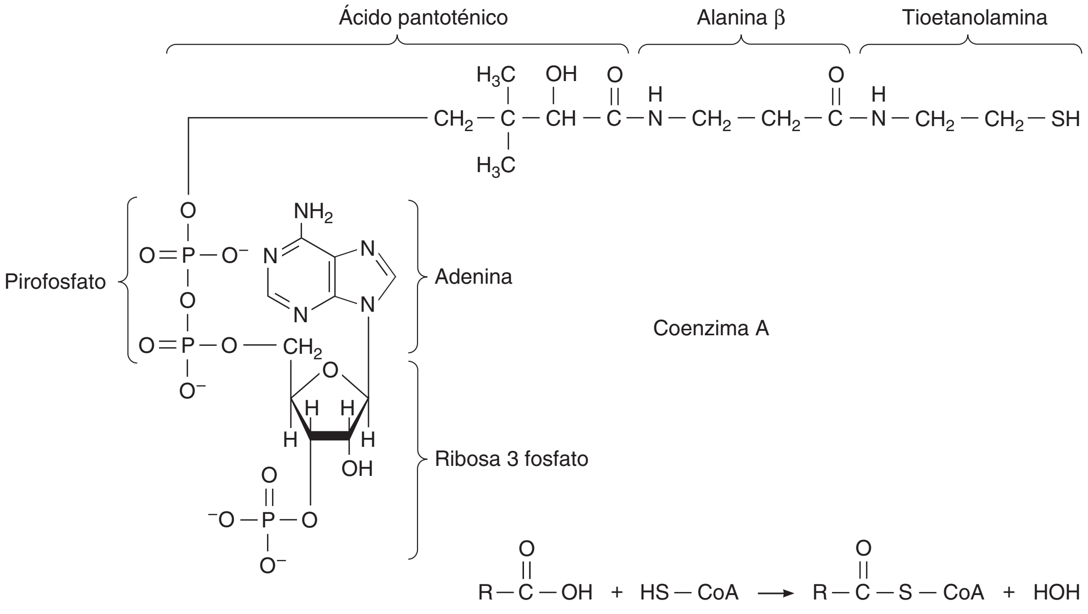


FIGURA 1-5 **Coenzima A (CoA) y sus derivados. Lado izquierdo:** fórmula de la coenzima A reducida (HS-CoA) con sus componentes resaltados. **Lado derecho:** fórmula para la reacción de CoA con compuestos de importancia biológica para formar tioésteres. R, resto de la molécula.

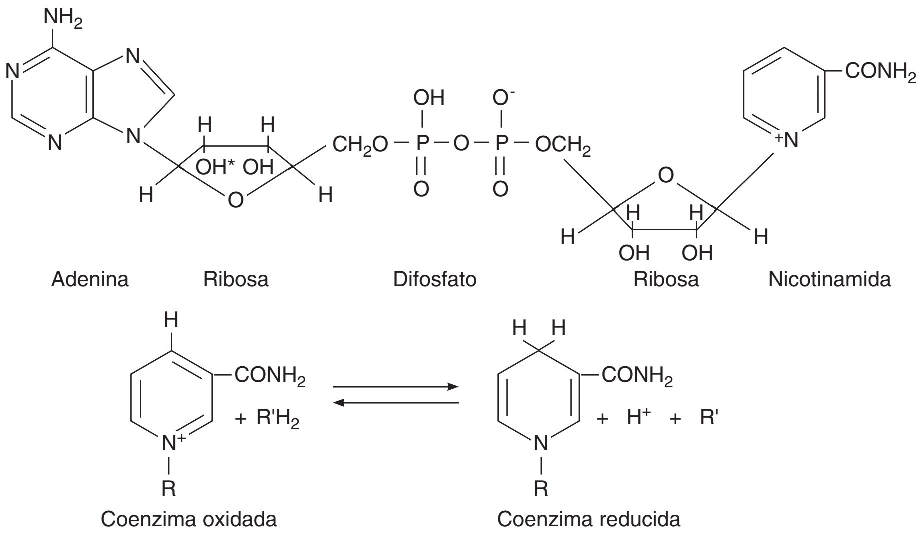

NH2
N
N
N
N
H
H
OH* OH
H
O
H
CH2O
OH
P
O
O
P
O-
O
OCH2
CONH2
+N
O
H
H
H
H
OH
OH
Adenina
Ribosa
Difosfato
Ribosa
Nicotinamida
H
CONH2
+ R'H2
N+
R
Coenzima oxidada
H H
CONH2
+ H+ + R'
N
R
Coenzima reducida

FIGURA 1-6 Estructura de las moléculas importantes en las reacciones de oxidación y reducción para producir energía. Arriba: fórmula del dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD$^+$). El fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP$^+$) tiene un grupo fosfato adicional que se ubica en el sitio marcado con el asterisco. **Abajo:** reacción por la cual NAD$^+$ y NADP$^+$ se reducen para formar NADH y NADPH. R, resto de la molécula; R′, donador de hidrógeno.

El proceso principal por el cual se forma ATP en el cuerpo es la **fosforilación oxidativa**. Este proceso utiliza la energía proveniente del gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial para producir enlaces de alta energía de ATP; lo anterior se resume en la figura 1-7. Casi 95% del consumo de oxígeno en estado basal es mitocondrial, 80% del cual se acopla a la síntesis de ATP. El ATP es utilizado integralmente por la célula y lo aprovecha en su mayor parte en diversos fenómenos: en promedio 27% es utilizado para la síntesis proteínica; 24% para la ATPasa de Na, K con el fin de generar el potencial de membrana; 9% para la gluconeogénesis, 6% para la ATPasa de Ca^{2+}; 5% en la ATPasa de miosina y 3% para la síntesis de urea.

BLOQUES MOLECULARES FUNDAMENTALES

NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Los **nucleósidos** contienen un carbohidrato unido a una base que contiene nitrógeno. Las bases de importancia fisiológica, **purinas** y **pirimidinas**, tienen estructuras anulares (fig. 1-8). Estas estructuras se unen a la ribosa o a la 2-desoxirribosa para completar el nucleósido. Cuando se añade un fosfato inorgánico al nucleósido se forma un **nucleótido**. Los nucleósidos y nucleótidos forman la estructura básica para el RNA y el DNA, así como para diversas coenzimas y moléculas reguladoras de importancia fisiológica (p. ej., NAD$^+$, NADP$^+$ y ATP; cuadro 1-2). Los ácidos nucleicos de la dieta se digieren y las purinas y pirimidinas contenidas en los alimentos se absorben, pero la mayor parte de las purinas y pirimidinas se sintetiza a partir de los aminoácidos, sobre todo en el hígado. Después se sintetizan los nucleótidos, RNA y DNA. El RNA se encuentra en equilibrio dinámico con el conjunto de aminoácidos, pero el DNA, una vez formado, es estable desde el punto de vista metabólico durante toda la vida. Las purinas y pirimidinas liberadas por la degradación de nucleótidos pueden reutilizarse o catabolizarse. Pequeñas cantidades se excretan sin cambios en la orina.

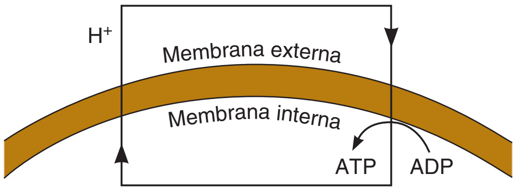

H+
Membrana externa
Membrana interna
ATP
ADP

FIGURA 1-7 Diagrama simplificado de transporte de protones a través de las láminas interna y externa de la membrana mitocondrial interna. El sistema de transporte de electrones (sistema de flavoproteína-citocromo) ayuda a crear el desplazamiento de H$^+$ desde la lámina interna a la lámina externa. El regreso de los protones siguiendo su gradiente de concentración produce ATP.

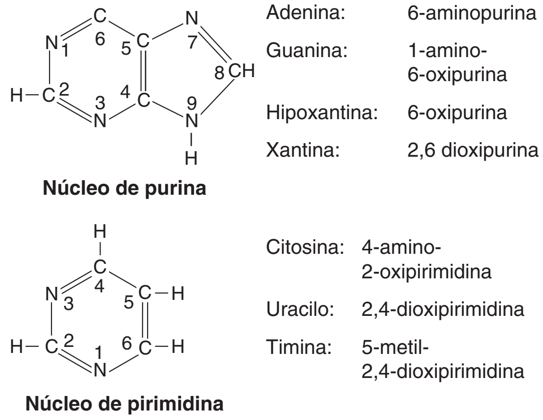

N 1
C 6
5 C
N 7
8 CH
H–C 2
3 N
4 C
9 N
H
Adenina: 6-aminopurina
Guanina: 1-amino-6-oxipurina
Hipoxantina: 6-oxipurina
Xantina: 2,6 dioxipurina
Núcleo de purina
H
C 4
N 3
5 C–H
H–C 2
1 N
6 C–H
Citosina: 4-amino-2-oxipirimidina
Uracilo: 2,4-dioxipirimidina
Timina: 5-metil-2,4-dioxipirimidina
Núcleo de pirimidina

FIGURA 1-8 Principales purinas y pirimidinas de importancia fisiológica. Se muestran las estructuras de las purinas y pirimidinas cerca de las moléculas representativas de cada grupo. Las oxipurinas y oxipirimidinas pueden formar derivados enólicos (hidroxipurinas e hidroxipirimidinas) por la migración de hidrógeno a los sustitutos de oxígeno.

CUADRO 1-2 Compuestos que contienen purinas y pirimidinas

Tipo de compuesto	Componentes
Nucleósido	Purina o pirimidinas más ribosa o 2-desoxirribosa
Nucleótido (mononucleótido)	Nucleósido más residuos de ácido fosfórico
Ácido nucleico	Muchos nucleótidos que forman una estructura de doble hélice de dos cadenas de polinucleótidos
Nucleoproteínas	Ácido nucleico más una o más proteínas básicas simples
Contiene ribosa	Ácido ribonucleico (RNA)
Contiene 2-desoxirribosa	Ácido desoxirribonucleico (DNA)

Las pirimidinas son catabolizadas a **aminoácidos** β, alanina β y aminoisobutirato β. Estos aminoácidos tienen su grupo amino en el carbón β, más que en los carbonos α, que son típicos de los aminoácidos con actividad fisiológica. El aminoisobutirato es un producto de la degradación de la tiamina y puede emplearse como medida del recambio de DNA. Los aminoácidos se degradan hasta CO_2 y NH_3.

El ácido úrico se forma por el catabolismo de las purinas y por síntesis directa a partir de pirofosfato de 5-fosforribosil (5-PRPP) y glutamina (fig. 1-9). En los seres humanos, el ácido úrico se excreta a través de la orina, pero en otros mamíferos el ácido úrico sufre oxidación adicional a alantoína antes de su excreción. La concentración normal de ácido úrico en los seres humanos es de casi 4 mg/100 ml (0.24 mmol/L). En el riñón, el ácido úrico se filtra, reabsorbe y secreta. En condiciones normales, 98% del ácido úrico filtrado se reabsorbe y el restante 2% constituye casi 20% de la cantidad total excretada. El restante 80% proviene de secreción tubular. La excreción de ácido úrico con un régimen alimentario sin purinas es de casi 0.5 g/24 h y en el caso de un régimen alimentario regular es de 1 g/24 h. La gota se caracteriza por el exceso de ácido úrico en sangre u orina (Recuadro clínico 1-4).

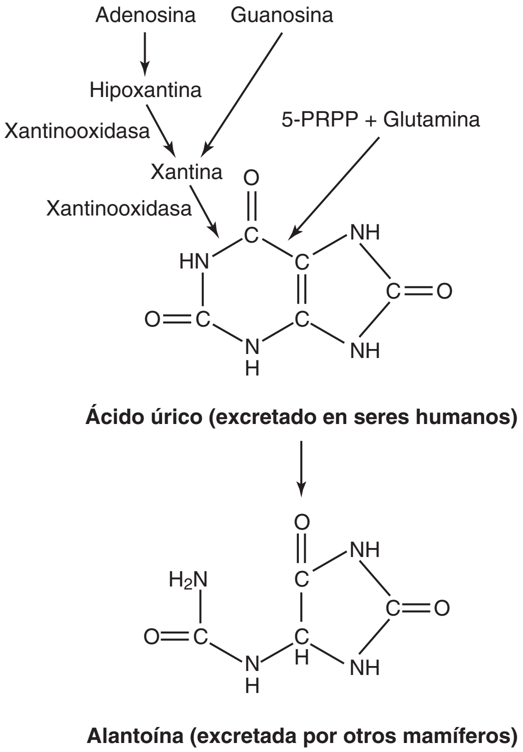


FIGURA 1-9 Síntesis y degradación de ácido úrico. La adenosina se convierte en hipoxantina, que a su vez es convertida a xantina y esta última es convertida a ácido úrico. Las últimas dos reacciones son catalizadas por la xantinooxidasa. La guanosina se convierte directamente en xantina, en tanto que 5-PRPP y glutamina se convierten en ácido úrico. En algunos mamíferos ocurre una oxidación adicional del ácido úrico para formar alantoína.

RECUADRO CLÍNICO 1-4

Gota

La gota es una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de artritis, depósitos de urato en articulaciones, riñones y otros tejidos y elevación de las concentraciones de ácido úrico en sangre y orina. La articulación que está afectada con más frecuencia al principio es la primera articulación metacarpofalángica. Hay dos formas de gota "primaria". En la primera, se incrementa la producción de ácido úrico por diversas anomalías enzimáticas. En la otra, hay un déficit selectivo en el transporte tubular renal de ácido úrico. En la gota "secundaria", las concentraciones de ácido úrico en los líquidos corporales se incrementan como consecuencia de disminución de la excreción o incremento en la producción por algún otro proceso patológico. Por ejemplo, existe disminución de la excreción en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos y en aquellos con enfermedad renal. La producción se incrementa en casos de leucemia y neumonía por el incremento de la destrucción de leucocitos ricos en ácido úrico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la gota se dirige al alivio de la artritis aguda con fármacos como la colchicina o antiinflamatorios no esteroideos y a la reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre. La colchicina no afecta el metabolismo de ácido úrico y al parecer alivia los ataques de gota al inhibir la fagocitosis de cristales de ácido úrico por los leucocitos, un proceso que en cierta forma produce los síntomas articulares. La fenilbutazona y el probenecid inhiben la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales. El alopurinol inhibe directamente a la oxidasa de xantina en la vía de degradación de las purinas y es uno de los fármacos utilizados para disminuir la producción de ácido úrico.

DNA

El ácido desoxirribonucleico (DNA) se encuentra en bacterias, en el núcleo de células eucariotas y en las mitocondrias. Está formado por dos cadenas de nucleótidos extremadamente largas que contienen las bases adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C) **(fig. 1-10)**. Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre las bases; la adenina se une con la timina y la guanina con la citosina. Esta asociación estable forma una estructura helicoidal doble **(fig. 1-11)**. La estructura helicoidal doble del DNA se compacta en la célula por la asociación con **histonas** y se compacta aún más en los **cromosomas**. Una célula diploide humana contiene 46 cromosomas.

La unidad fundamental del DNA es un **gen**, el cual puede definirse como la secuencia de nucleótidos de DNA que contiene la información para la producción de una secuencia ordenada de aminoácidos para dar origen a una cadena polipeptídica. Las proteínas codificadas por un gen único pueden dividirse más tarde en varias proteínas con actividad fisiológica diferente. Se está acumulando información a tasas aceleradas con respecto a la estructura de los genes y de su regulación. En la **figura 1-12** se muestra un esquema de la estructura básica de un gen eucariota típico. Está constituido por una tira de DNA que incluye regiones codificadoras y no codificadoras. En las células eucariotas, a diferencia de las procariotas, las porciones de genes que dictan la formación de proteínas por lo general se fraccionan en varios segmentos (**exones**) separados por los segmentos que no se traducen (**intrones**). Cerca del sitio de inicio de la transcripción del gen existe un **promotor**, que es el sitio en el cual se unen la polimerasa de RNA y sus cofactores. A menudo incluyen la secuencia de timidina-adenina-timidina-adenina (TATA) lo que da origen a la **secuencia TATA**, la cual asegura que la transcripción inicia en el punto apropiado. Más lejos, en la región 5′ se encuentran los **elementos reguladores** que incluyen secuencias promotoras e inhibidoras. Se estima que cada gen tiene en promedio cinco sitios reguladores. Las secuencias reguladoras en ocasiones se encuentran también en la región del extremo 3′. En una célula diploide, cada gen tiene dos **alelos** o versiones del mismo. Cada alelo ocupa la misma posición en el cromosoma homólogo. Los alelos individuales son los que confieren propiedades levemente diferentes al gen cuando son transcritos totalmente. Es interesante destacar que los cambios en nucleótidos aislados dentro o fuera de regiones codificadoras de un gen (**polimorfismos de nucleótido único; SNP**, *single nucleotide polymorphisms*) por lo común tienen enormes consecuencias en la función génica. El estudio de los polimorfismos en enfermedades de seres humanos es un terreno de la investigación genética estimulante y en expansión.

Las **mutaciones génicas** se producen cuando la secuencia de bases en el DNA sufre alteraciones en su orden original. Dichas modificaciones se producen por medio de inserciones, deleciones o duplicaciones. Dicha alteración puede afectar la estructura proteínica y transmitirse a las células hijas después de la división celular. Las **mutaciones puntuales** son sustituciones de una sola base. Diversas modificaciones químicas (p. ej., alquilación, intercalación de compuestos, o radiación ionizante) pueden conducir a cambios en las secuencias de DNA y a mutaciones. Se denomina **genoma** al grupo de genes dentro de la expresión completa del DNA en un organismo. Una indicación de la complejidad del DNA es el tamaño del genoma haploide humano (la información genética total); está constituido por 3×10^9 pares de bases que pueden codificar casi 30 000 genes. La información genética es el plano con las características heredables de una célula a su descendencia. Las proteínas formadas a partir del plano del DNA incluyen todas las enzimas, que a su vez controlan el metabolismo celular.

Cada célula somática con núcleo contiene el mensaje genético completo, pese a que existe una gran diferenciación y especialización en las funciones de los diversos tipos de células adultas. En condiciones normales sólo se transcriben pequeñas partes del mensaje genético. Así, la información genética por lo general se mantiene reprimida. No obstante, los genes se ven sujetos a control espacial y temporal. La doble hélice requiere una interacción muy regulada de las proteínas para desenrollarse para realizar los procesos de **replicación**, **transcripción** o ambas.

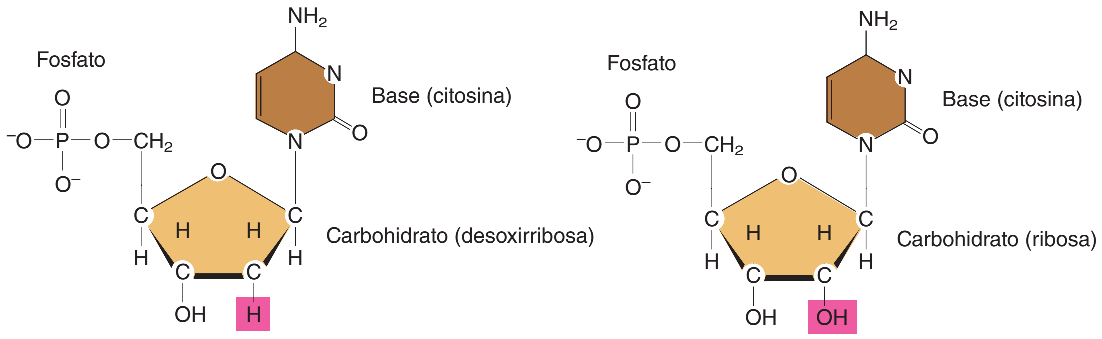
REPLICACIÓN: MITOSIS Y MEIOSIS

Al momento de cada división de las células somáticas (**mitosis**), se separan las dos cadenas de DNA, cada una actúa como plantilla para la síntesis de una nueva cadena complementaria. La polimerasa de DNA cataliza esta reacción. Cada una de estas dobles hélices formadas de esta manera van a cada una de las células hijas, de forma que la cantidad de DNA en cada célula hija es la misma que se encontraba en la célula original. El ciclo vital de las células que inicia después de la mitosis está muy regulado y se conoce como **ciclo celular** **(fig. 1-13)**. La fase G_1 (o Gap 1) representa un periodo de crecimiento celular y divide el final de la mitosis de la fase de síntesis de DNA (fase S). Después de la síntesis de DNA, la célula entra en otro periodo de crecimiento, la fase G_2 (o Gap 2). La finalización de esta etapa se caracteriza por condensación cromosómica y el inicio de la mitosis (etapa M).

En las células germinativas ocurre división con reducción (**meiosis**) durante la maduración. El resultado neto es que uno de cada par de cromosomas termina en cada una de las células germinativas maduras; en consecuencia, cada una de estas células contiene la mitad del material cromosómico que se encuentra en la célula somática. Por tanto, cuando un espermatozoide se une con un óvulo, el cigoto resultante tiene el complemento de DNA completo, la mitad del cual proviene del padre y la otra mitad de la madre. El término "ploidia" en ocasiones se emplea para referirse al número de cromosomas en las células. Las células diploides normales en reposo son **euploides** y se transforman en **tetraploides** justo antes de la división. La **aneuploidia** es una situación en la cual una célula contiene otra cifra diferente al número de cromosomas haploide o un múltiplo exacto del mismo y este trastorno es común en las células cancerosas.

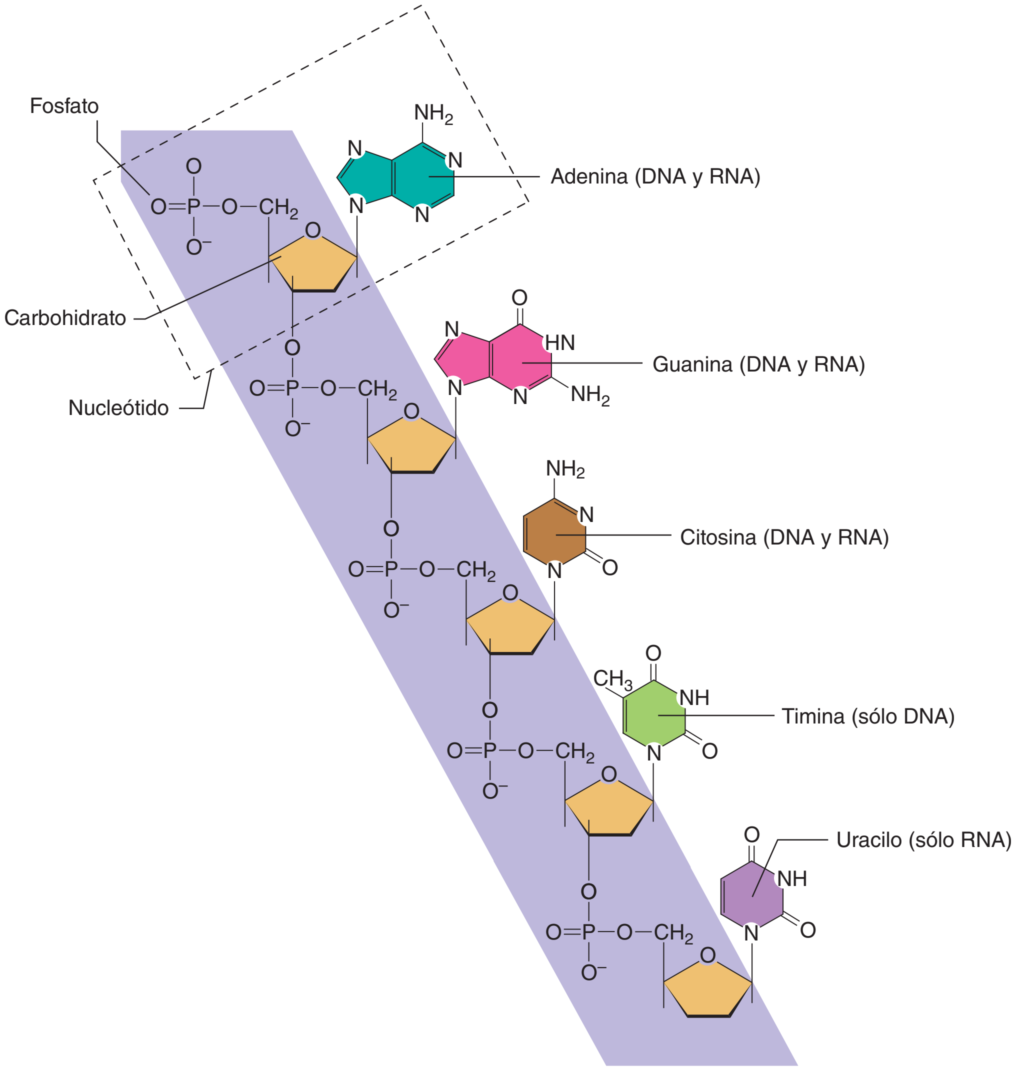
RNA

Las tiras de DNA de doble hélice no se replican a sí mismas, sino que actúan como plantillas para ser ocupadas por bases complementarias para la formación de **ácido ribonucleico (RNA)** en el núcleo. El RNA difiere del DNA porque es una molécula monocatenaria, tiene **uracilo** en lugar de timina y su fracción de carbohidrato es ribosa en lugar de 2′-desoxirribosa (fig. 1-10). La producción de RNA a partir de DNA se denomina **transcripción**. La transcripción puede condu-


Fosfato
NH$_2$
N
Base (citosina)
O
$^-$O
P
O
CH$_2$
N
O
O$^-$
O
C
H
H
C
Carbohidrato (desoxirribosa)
H
C
C
H
OH
H
Fosfato
NH$_2$
N
Base (citosina)
O
$^-$O
P
O
CH$_2$
N
O
O$^-$
O
C
H
H
C
Carbohidrato (ribosa)
H
C
C
H
OH
OH

A Desoxirribonucleótido típico

Ribonucleótido típico


Fosfato
NH$_2$
N
N
Adenina (DNA y RNA)
O
O=P—O—CH$_2$
N
N
O$^-$
O
Carbohidrato
O
N
HN
Guanina (DNA y RNA)
O
O=P—O—CH$_2$
N
Nucleótido
N
NH$_2$
O$^-$
O
NH$_2$
N
Citosina (DNA y RNA)
O
O=P—O—CH$_2$
N
O
O$^-$
O
O
CH$_3$
NH
Timina (sólo DNA)
O
O=P—O—CH$_2$
N
O
O$^-$
O
O
Uracilo (sólo RNA)
NH
O
O=P—O—CH$_2$
N
O
O$^-$
O

B

FIGURA 1-10 Estructura básica de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. A) En el lado izquierdo, se muestra el nucleótido citosina con desoxirribosa y en el lado derecho, con ribosa como su carbohidrato principal. **B)** Las bases púricas, adenina y guanina, se unen una con otra o con pirimidinas como citosina, timina o uracilo a través de un esqueleto de fosfodiéster entre los radicales 2′-desoxirribosilo unidos a bases nucleicas por enlaces N-glucosídicos. Nótese que los esqueletos tienen polaridad (es decir, dirección 5′ y 3′). La timina se encuentra sólo en el DNA, en tanto que en el RNA se encuentra el uracilo.

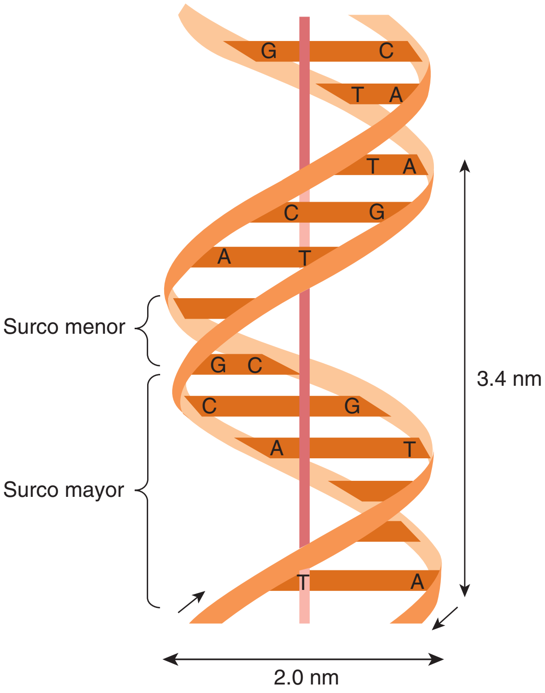


FIGURA 1-11 Estructura bicatenaria del DNA. La estructura compacta tiene casi 2.0 nm de grosor y 3.4 nm entre cada vuelta completa de la hélice que contiene los surcos mayor y menor. Se mantiene la estructura de doble hélice por la formación de puentes de hidrógeno entre las purinas y pirimidinas a través de las tiras individuales de DNA. La adenina (A) se une a la timina (T) y la citosina (C) se une a la guanina (G). (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry,* 28th ed. McGraw-Hill, 2009.)

cir a la formación de varios tipos de RNA lo que incluye: **RNA mensajero (mRNA), RNA de transferencia (tRNA), RNA ribosomal (rRNA)** y otros tipos de RNA. La transcripción es catalizada por varias formas de **polimerasa de RNA**.

En la figura 1-14 se muestra la transcripción típica de un mRNA. Cuando está activado en forma apropiada, la transcripción del gen en el pre-mRNA inicia en el **sitio caperuza** (**sitio cap**) y termina casi 20 bases después de la secuencia AATAAA. La transcripción de RNA está cubierta en el núcleo por la adición de trifosfato de 7-metilguanosina al extremo 5′; esta cubierta es necesaria para la unión apropiada al ribosoma. Se añaden casi 100 bases de **cola de poli(A)** al segmento no traducido en el extremo 3′ para ayudar a mantener la estabilidad del mRNA. El pre-mRNA formado por la cubierta y la adición de la cola de poli(A) es procesado por eliminación de los intrones y una vez que se ha completado la modificación postranscripcional, el mRNA maduro se desplaza al citoplasma. La modificación postranscripcional del pre-mRNA es un proceso regulado en el cual puede ocurrir empalme diferencial para formar más de un mRNA a partir de un pre-mRNA. Los intrones de algunos genes son eliminados por los **empalmosomas**, unidades complejas constituidas por proteínas y fragmentos pequeños de RNA. Otros intrones son eliminados por **autoempalme** por el RNA que contienen. A causa de los intrones y del empalme, puede formarse más de un mRNA a partir del mismo gen.

La mayor parte de las formas de RNA en la célula participa en la **traducción** o síntesis de proteínas. En la figura 1-15 se muestra un esquema sencillo de la transición de la transcripción a la traducción. En el citoplasma, los ribosomas proporcionan una plantilla para el tRNA para suministrar aminoácidos específicos a una cadena polipeptídica creciente basada en secuencias específicas en el mRNA. Las moléculas de mRNA son más pequeñas que las moléculas de DNA y cada una representa la transcripción de un segmento pequeño de la cadena de DNA. Con fines de comparación, las moléculas de RNA contienen 70 a 80 bases nitrogenadas, en comparación con cientos que hay en el mRNA y más de 3 mil millones en el DNA. En fecha reciente se ha señalado la identificación de una clase nueva de RNA, los llamados **microRNA**; dichos ácidos nucleicos son estructuras pequeñas con una longitud aproximada de 21 a 25 nucleótidos, que según investigaciones, regulan de manera negativa la expresión génica a nivel postranscripcional. Se espera que se sigan acumulando datos de las funciones de estos RNA pequeños conforme persista la investigación de sus actividades.

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

AMINOÁCIDOS

En el cuadro 1-3 se presentan los aminoácidos que constituyen las estructuras básicas de las proteínas. Estos aminoácidos a menudo se refieren por sus abreviaturas de tres letras o de una sola letra. Varios aminoácidos de importancia, como la ornitina, 5-hidroxitriptófano, L-dopa, taurina y tiroxina (T_4) se encuentran en el cuerpo pero están

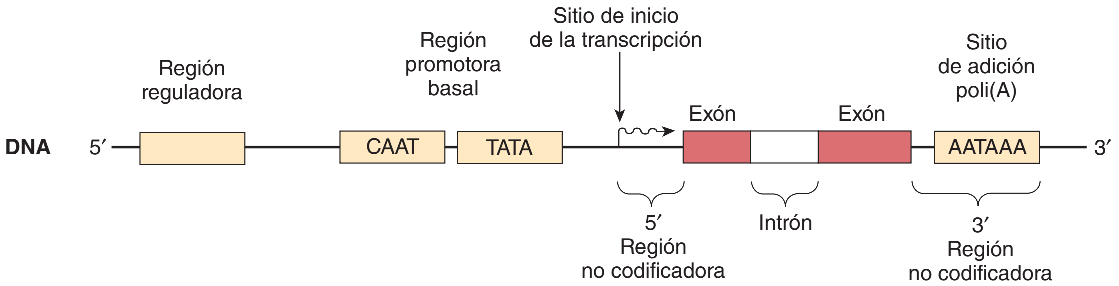


FIGURA 1-12 Diagrama de los componentes de un gen eucariota típico. La región que produce los intrones y exones está delimitada por regiones no codificadoras. La región 5′ posee tramos de DNA que interactúan con las proteínas para facilitar o inhibir la transcripción. La región 3′ contiene un sitio de adición poli(A). (Modificada de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry,* 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

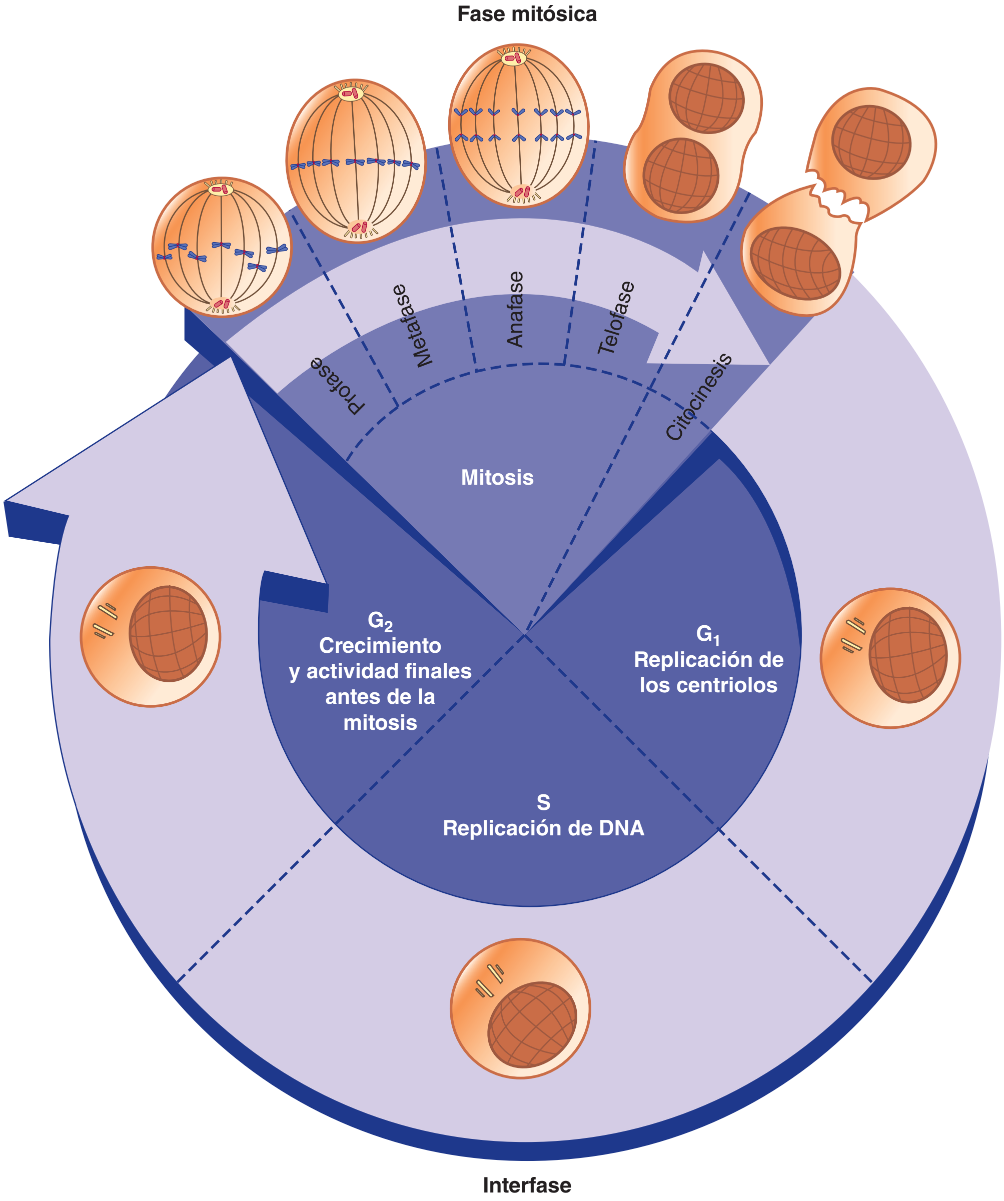


FIGURA 1-13 **Secuencia de eventos durante el ciclo celular.** Inmediatamente después de la mitosis (M) la célula entra en una fase de inactividad (G_1) antes de la fase de síntesis de DNA (S), una segunda fase de inactividad (G_2) y de vuelta a la mitosis. En conjunto, las fases G_1, S y G_2 se denominan interfase (I).

en las proteínas. En animales superiores, los isómeros levógiros (L) de los aminoácidos son la única forma natural que se encuentra en las proteínas. Los isómeros L de hormonas como la tiroxina son mucho más activos que los isómeros dextrógiros (D). Los aminoácidos pueden presentar reacciones ácidas, neutras o alcalinas, lo que depende de las proporciones relativas de grupos ácidos (–COOH) o básicos (–NH_2) libres en la molécula. Algunos son **aminoácidos esenciales desde el punto de vista nutricional**, es decir, deben obtenerse de la dieta, porque no se pueden sintetizar en el organismo. La arginina y la histidina deben proporcionarse a través del régimen alimentario durante periodos de crecimiento rápido o recuperación de enfermedades, por lo que se les conoce como **aminoácidos esenciales condicionales**. Los restantes son **aminoácidos no esenciales** pues se pueden sintetizar *in vivo* en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades metabólicas.

RESERVA DE AMINOÁCIDOS

En el tubo digestivo se absorben pequeñas cantidades de proteínas y también se absorben algunos péptidos, la mayor parte de las proteínas se digiere y sus aminoácidos constituyentes se absorben. Las propias proteínas corporales sufren hidrólisis continua a aminoácidos y se resintetizan. La tasa de recambio de proteínas endógenas promedia 80 a 100 g/día y es más intensa en la mucosa intestinal y prácticamente nula en el colágeno, una proteína estructural extracelular.

Los aminoácidos formados por desdoblamiento proteínico endógeno son idénticos a los derivados de las proteínas ingeridas. En conjunto forman la **reserva de aminoácidos** que satisface las necesidades corporales (fig. 1-16).

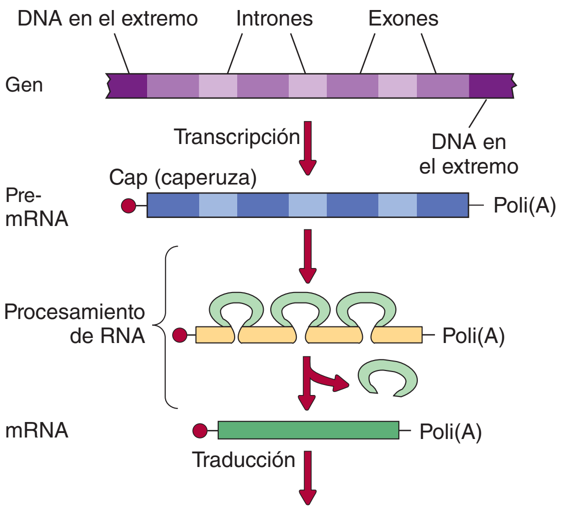

DNA en el extremo
Intrones
Exones
Gen
Transcripción
DNA en el extremo
Cap (caperuza)
Pre-mRNA
Poli(A)
Procesamiento de RNA
Poli(A)
mRNA
Poli(A)
Traducción

FIGURA 1-14 **Transcripción de mRNA típico.** Se muestran los pasos en la transcripción de un gen típico a mRNA. Cap, sitio caperuza (sitio cap). (Adaptada de Nienhuis AW, et al: Thalassemia major: molecular and clinical aspects. NIH Conference Ann Intern Med 1979 Dec;91(6):883-897.)

PROTEÍNAS

Las proteínas están constituidas por grandes cantidades de aminoácidos unidos en cadenas por **enlaces peptídicos** que unen un grupo amino con el grupo carboxílico de otro aminoácido (fig. 1-17). Además, algunas proteínas contienen carbohidratos (glucoproteínas) y lípidos (lipoproteínas). Las cadenas más cortas de aminoácidos se denominan **péptidos** o **polipéptidos**. No se han definido bien los límites para denominar a estas estructuras como péptidos, polipéptidos o proteínas. En esta obra las cadenas de aminoácidos que contienen dos a 10 residuos de aminoácidos se denominan péptidos, aquellas con más de 10 pero menos de 100 residuos de aminoácidos se denominan polipéptidos y las cadenas con 100 o más se denominan proteínas.

El orden de los aminoácidos en la cadena péptida se denomina **estructura primaria** de una proteína. Las cadenas se tuercen y pliegan en formas complejas; el término **estructura secundaria** de una proteína se refiere a la disposición espacial producida por el torcimiento y plegamiento. Una estructura secundaria común es la formación de espirales regulares con 3.7 residuos de aminoácidos por vuelta (hélice α). Otra estructura secundaria común es la lámina β. Una lámina β antiparalela se forma cuando las cadenas polipeptídi-

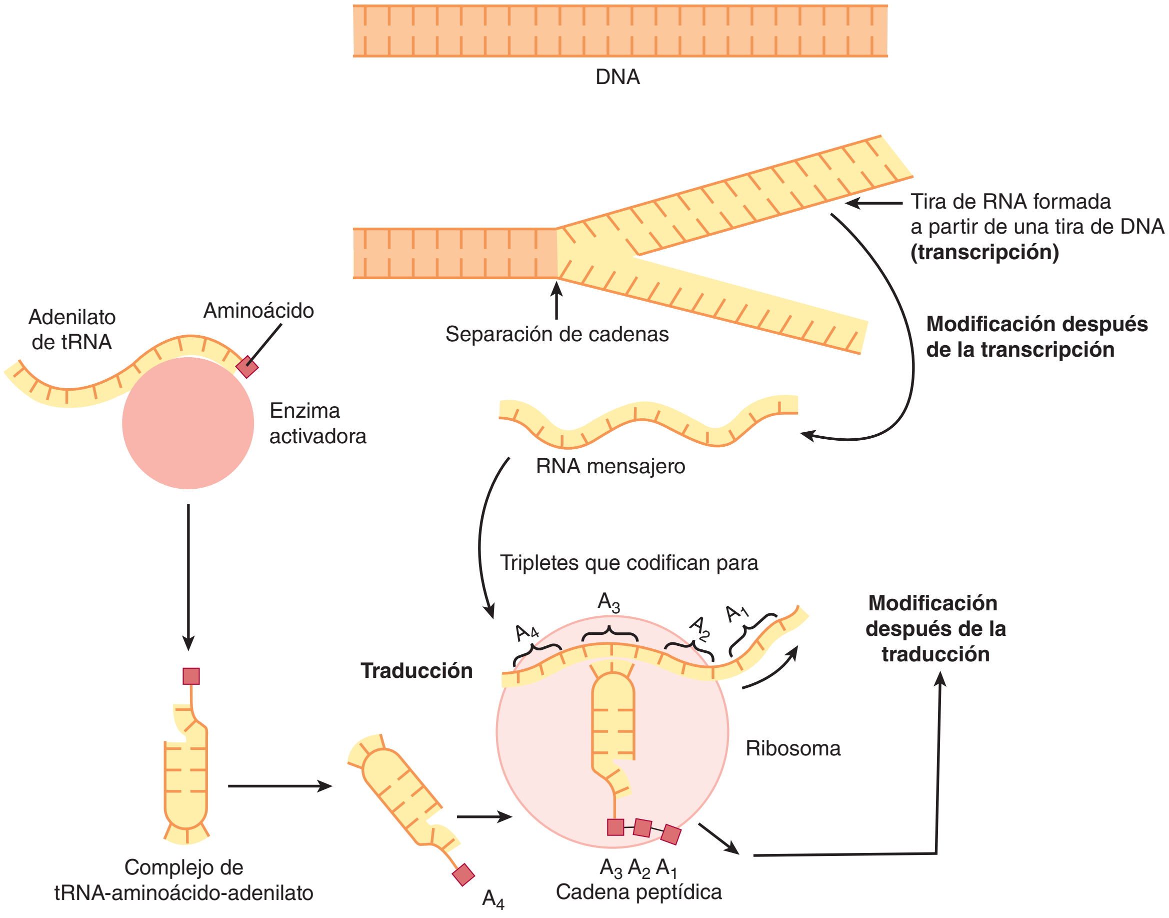

DNA
Tira de RNA formada a partir de una tira de DNA (transcripción)
Separación de cadenas
Modificación después de la transcripción
Adenilato de tRNA
Aminoácido
Enzima activadora
RNA mensajero
Tripletes que codifican para
A4
A3
A2
A1
Traducción
Modificación después de la traducción
Ribosoma
Complejo de tRNA-aminoácido-adenilato
A4
A3 A2 A1
Cadena peptídica

FIGURA 1-15 **Esquema de la transcripción a la traducción.** A partir de la molécula de DNA, se produce RNA mensajero el cual se presenta al ribosoma. En el ribosoma el tRNA cargado se iguala con sus codones complementarios de mRNA para colocar el aminoácido y aumentar de tamaño la cadena polipeptídica. El DNA y RNA se representan como líneas con múltiples proyecciones cortas representando las bases individuales. Los cuadros pequeños marcados con la letra A representan los aminoácidos individuales.

CUADRO 1-3 Aminoácidos que se encuentran en las proteínas

Aminoácidos con cadenas laterales alifáticas	Aminoácidos con cadenas laterales ácidas o sus amidas
Alanina (Ala, A)	Ácido aspártico (Asp, D)
Valina (Val, V)	Asparagina (Asn, N)
Leucina (Leu, L)	Glutamina (Gln, Q)
Isoleucina (Ile, I)	Ácido glutámico (Glu, E)
Aminoácidos sustituidos con hidroxilo	Ácido carboxiglutámico γ[b] (Gla)
Serina (Ser, S)	Aminoácidos con cadenas laterales que contienen grupos básicos
Treonina (Thr, T)	**Arginina**[c] (Arg, R)
Aminoácidos que contienen azufre	**Lisina** (Lys, K)
Cisteína (Cys, C)	Hidroxilisina[b] (Hyl)
Metionina (Met, M)	**Histidina**[c] (His, H)
Selenocisteína[a]	Iminoácidos (contienen grupos imino, pero no grupos amino)
Aminoácidos con cadenas laterales con anillos aromáticos	Prolina (Pro, P)
Fenilalanina (Phe, F)	4-hidroxiprolina[b] (Hyp)
Tirosina (Tyr, Y)	3-hidroxiprolina[b]
Triptófano (Trp, W)	

Los marcados en negritas son aminoácidos esenciales. Las abreviaturas generalmente aceptadas, de tres letras y de una letra para los aminoácidos se muestran en paréntesis.

[a] La selenocisteína es un aminoácido poco común en el cual el azufre de la cisteína se sustituye por selenio. El codón UGA suele ser el codón de interrupción, pero en ciertas situaciones codifica selenocisteína.

[b] No hay tRNA para estos cuatro aminoácidos; se forman por modificación después de la traducción del aminoácido correspondiente no modificado en el enlace peptídico. Hay tRNA para la selenocisteína y los 20 aminoácidos restantes y se incorporan en péptidos y proteínas bajo control genético directo.

[c] La arginina y la histidina en ocasiones se denominan "aminoácidos condicionalmente esenciales"; no son necesarios para la conservación del equilibrio de nitrógeno, pero son necesarios para el crecimiento normal.

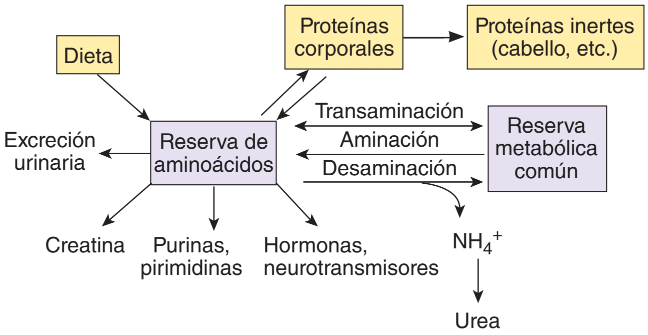


FIGURA 1-16 Aminoácidos en el cuerpo. Hay una amplia red de recambio de aminoácidos en el cuerpo. Los cuadros representan grandes acumulaciones de aminoácidos y algunos de los intercambios comunes se representan con flechas. Obsérvese que la mayor parte de los aminoácidos proviene de la dieta y termina en proteínas, sin embargo, una gran proporción de aminoácidos se interconvierte y puede entrar y salir de la reserva metabólica común a través de reacciones de aminación.

cas extendidas se pliegan hacia atrás y hacia adelante una con otra y se forman puentes de hidrógeno entre los enlaces peptídicos de las cadenas cercanas. También se pueden formar de láminas β paralelas entre las cadenas polipeptídicas. La **estructura terciaria** de una proteína es la disposición de las cadenas plegadas en capas, cristales o fibras. Muchas moléculas proteínicas están constituidas por varias proteínas o subunidades (p. ej., la hemoglobina); el término **estructura cuaternaria** se emplea para hacer referencia a la disposición de las subunidades en una estructura funcional.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La síntesis de proteínas (**traducción**) es la conversión de la información codificada en el mRNA a proteínas (fig. 1-15). Como se describió antes, cuando el mRNA definitivo alcanza un ribosoma en el citoplasma, dicta la formación de una cadena polipeptídica. Los aminoácidos en el citoplasma se activan por la combinación con una enzima y monofosfato de adenosina (adenilato) y cada **aminoácido activado** se combina con una molécula específica de RNA. Hay al menos un tRNA por cada 20 aminoácidos no modificados que se encuentran en grandes cantidades en las proteínas corporales de animales, pero algunos aminoácidos tienen más de un tRNA. El complejo de tRNA-aminoácido-adenilato se une a una plantilla de mRNA, un proceso que ocurre en los ribosomas. El tRNA "reconoce" el punto apropiado para unirse a la plantilla de mRNA porque en su extremo activo tiene un grupo de tres bases que son complementarias con tres bases en un punto particular de la cadena de RNA mensajero.

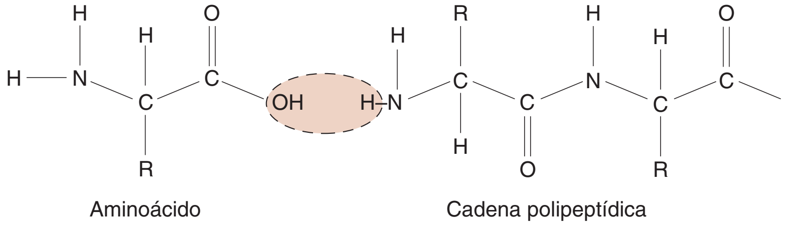


FIGURA 1-17 Estructura de aminoácidos y formación de enlaces peptídicos. Las líneas punteadas muestran los sitios donde se forman los enlaces peptídicos entre los aminoácidos. El área resaltada indica la liberación de H_2O. R, resto del aminoácido. Por ejemplo, en la glicina, R = H; en el glutamato, $R = —(CH_2)_2—COO^-$.

El código genético se constituye de tripletes (**codones**), que son secuencias de tres purinas, pirimidinas o combinaciones de purinas y pirimidinas; cada codón se relaciona con un aminoácido en particular.

La traducción por lo común inicia en el ribosoma con una secuencia AUG (transcrita desde una secuencia ATG en el gen), la cual codifica a la metionina. Se añade el extremo amino terminal del aminoácido y se aumenta la longitud de la cadena con un aminoácido a la vez. El mRNA se une a la subunidad 40S del ribosoma durante la síntesis, la cadena polipeptídica formada se une a la subunidad 60S y el tRNA se une a ambas. Conforme se añaden aminoácidos en el orden dictado por el codón, el ribosoma se desplaza a lo largo de la molécula de mRNA en forma de collar. La traducción se interrumpe en uno de tres codones de interrupción, o codones no codificantes (UGA, UAA o UAG) y la cadena polipeptídica se libera. Las moléculas de tRNA se utilizan de nuevo. Las moléculas de mRNA por lo común se vuelven a usar casi 10 veces antes de su sustitución. Es común que tengan más de un ribosoma en una cadena de mRNA a la vez. La cadena de mRNA más su grupo de ribosomas es visible en la microscopia electrónica como un agregado de ribosomas denominado **polirribosoma.**

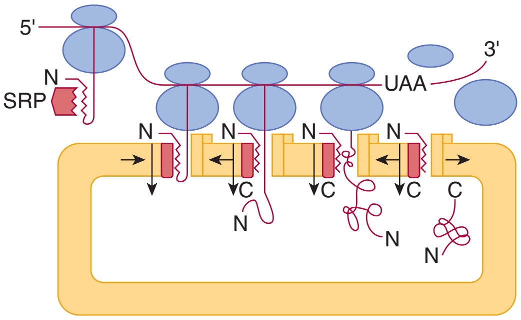


FIGURA 1-18 Traducción de proteínas en el retículo endoplásmico con base en la hipótesis de la señal. Los ribosomas sintetizan una proteína que se desplaza a lo largo del mRNA desde el extremo 5' al extremo 3'. Cuando el péptido señal de una proteína destinada para secreción, la membrana celular, o los lisosomas surgen de una unidad grande del ribosoma, se unen a la partícula de reconocimiento de señal (SRP) y esto detiene más la traducción hasta que se une a un translocón en el retículo endoplásmico. N, extremo amino terminal de la proteína; C, extremo carboxilo terminal de la proteína. (Reproducida con autorización de Perara E, Lingappa VR: Transport of proteins into and across the endoplasmic reticulum membrane. In: *Protein Transfer and Organelle Biogenesis.* Das RC, Robbins PW (editors). Academic Press, 1988.)

MODIFICACIÓN DESPUÉS DE LA TRADUCCIÓN

Después de la formación de la cadena polipeptídica, se "dobla" en su forma biológica y puede modificarse aún más por una o más combinaciones de reacciones que incluyen hidroxilación, carboxilación, glucosilación o fosforilación de los residuos de aminoácidos; el desdoblamiento de los enlaces peptídicos que convierte a un polipéptido grande a una forma menor y por el plegamiento, empaquetamiento o plegamiento con empaquetamiento de la proteína a su configuración final, a menudo compleja. El plegamiento de proteínas es un proceso complejo que depende sobre todo de la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica. Sin embargo, en algunas situaciones, las proteínas recién sintetizadas se asocian con otras proteínas denominadas **chaperones**, que evitan el contacto inapropiado con otras proteínas y que aseguran la conformación final "apropiada" de la proteína recién sintetizada.

Las proteínas también contienen información que ayuda a dirigirlas a los compartimientos celulares individuales. Muchas proteínas que serán secretadas o almacenadas en organelos y la mayor parte de las proteínas transmembrana poseen en su extremo amino terminal una **señal peptídica (secuencia principal)** que las guía al retículo endoplásmico. La secuencia está constituida por 15 a 30 residuos de aminoácidos predominantemente hidrófobos. La señal peptídica, una vez sintetizada, se une a una **partícula de reconocimiento de señal** (**SRP**), una molécula compleja constituida por seis polipéptidos y RNA 7S, uno de los RNA más pequeños. La SRP interrumpe la traducción hasta que se une con un **translocón**, un poro en el retículo endoplásmico de estructura heterotrimérica constituido por proteínas Sec 61. El ribosoma también se une y la señal peptídica conduce al crecimiento de la cadena peptídica en la cavidad del retículo endoplásmico (fig. 1-18). La señal peptídica es desdoblada a continuación del resto del péptido por una peptidasa de señal, en tanto que el resto de la cadena peptídica todavía se está sintetizando. Las SRP no son las únicas señales que ayudan a dirigir las proteínas al sitio apropiado en el interior o en el exterior de las células; para esta función pueden servir otras secuencias de señales, modificaciones después de la traducción o ambas (p. ej., glucosilación).

UBIQUITINACIÓN Y DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Al igual que la síntesis de proteínas, la degradación proteínica es un proceso complejo cuidadosamente regulado. Se calcula que en términos generales, más de 30% de las proteínas de síntesis reciente es anormal, esto puede suceder por plegamiento inapropiado de la proteína. Las proteínas viejas normales también deben ser eliminadas y sustituidas. La conjugación de proteínas con la **ubiquitina**, un polipéptido de 74 aminoácidos, las marca para su degradación. El péptido está muy protegido y se presenta en especies que van desde bacterias hasta seres humanos. El proceso de unión con la ubiquitina se denomina **ubiquitinación** y en algunos casos, existe la unión con múltiples moléculas de ubiquitina (**poliubiquitinación**). La ubiquitinación de proteínas citoplásmicas, que incluye a las proteínas integrales del retículo endoplásmico, las marca para su degradación en multisubunidades de partículas proteolíticas o **proteasomas**. La ubiquitinación de proteínas de membrana, como los receptores de hormona de crecimiento, también las marca para su degradación; sin embargo pueden ser degradadas en los lisosomas o a través de los proteasomas. La alteración de las proteínas por parte de la ubiquitina o del modificador pequeño vinculado con ubiquitina (**SUMO; *small ubiquitin-related modifier***) no origina necesariamente su degradación. En fecha reciente se ha demostrado que las modificaciones postraduccionales mencionadas intervienen de manera importante en las interacciones de una proteína con otra y diversas vías celulares de señalización.

Existe un equilibrio obvio entre la tasa de producción de una proteína y su destrucción, de forma que la conjugación con ubiquina es de gran importancia en la fisiología celular. Las tasas a las cuales se metabolizan las proteínas individuales varían y el cuerpo tiene mecanismos por los cuales las proteínas anormales son identificadas y degradadas con mayor rapidez que los constituyentes corporales normales. Por ejemplo, las hemoglobinas anormales se metabolizan con rapidez en individuos con hemoglobinopatías congénitas (véase cap. 31).

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Los fragmentos de cadena corta producidos por el catabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos son muy similares (véase adelante). A partir de esta **reserva metabólica común** de intermediarios, pueden sintetizarse carbohidratos, proteínas y lípidos. Estos fragmentos pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico, una vía final común de catabolismo en la cual son desdoblados hasta átomos de hidrógeno y CO_2. La interconversión de aminoácidos implica la transferencia, eliminación o formación de grupos amino. En muchos tejidos ocurren reacciones de **transaminación**, la conversión de un aminoácido al cetoácido correspondiente con la conversión simultánea de otro cetoácido a aminoácido:

$$\text{Alanina} + \alpha - \text{Cetoglutarato} \rightleftarrows \text{Piruvato} + \text{Glutamato}$$

La **desaminación oxidativa** de aminoácidos ocurre en el hígado. Se forma un iminoácido por deshidrogenación y este compuesto sufre hidrólisis al cetoácido correspondiente, con la producción de NH_4^+:

$$\text{Aminoácido} + NAD^+ \rightarrow \text{Iminoácido} + NADH + H^+$$

$$\text{Iminoácido} + H_2O \rightarrow \text{Cetoácido} + NH_4^+$$

En la figura 1-19 se resumen las interconversiones entre la reserva de aminoácidos y la reserva metabólica común. Se dice que aminoácidos como leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina son **cetógenos** porque se convierten a acetoacetato, un cuerpo cetónico (véase adelante). La alanina y muchos otros aminoácidos son **glucogénicos** o **gluconeogénicos** es decir, dan origen a compuestos que pueden convertirse con facilidad a glucosa.

FORMACIÓN DE UREA

La mayor parte del NH_4^+ formado por desaminación de aminoácidos en el hígado se convierte a urea, la cual se excreta a través de la orina. A partir de NH_4^+ se forma fosfato de carbamoílo y en la mitocondria se transfiere a la ornitina y se forma citrulina. La enzima involucrada es la carbamoiltransferasa de ornitina. La citrulina se convierte a arginina, después de lo cual se separa la urea y se regenera la ornitina (ciclo de la urea; fig. 1-20). La reacción total en el ciclo de la urea consume 3 ATP (no mostrados) y por tanto necesita cantidades significativas de energía. La mayor parte de la urea se forma en el hígado y en casos de hepatopatía grave el nitrógeno ureico san-

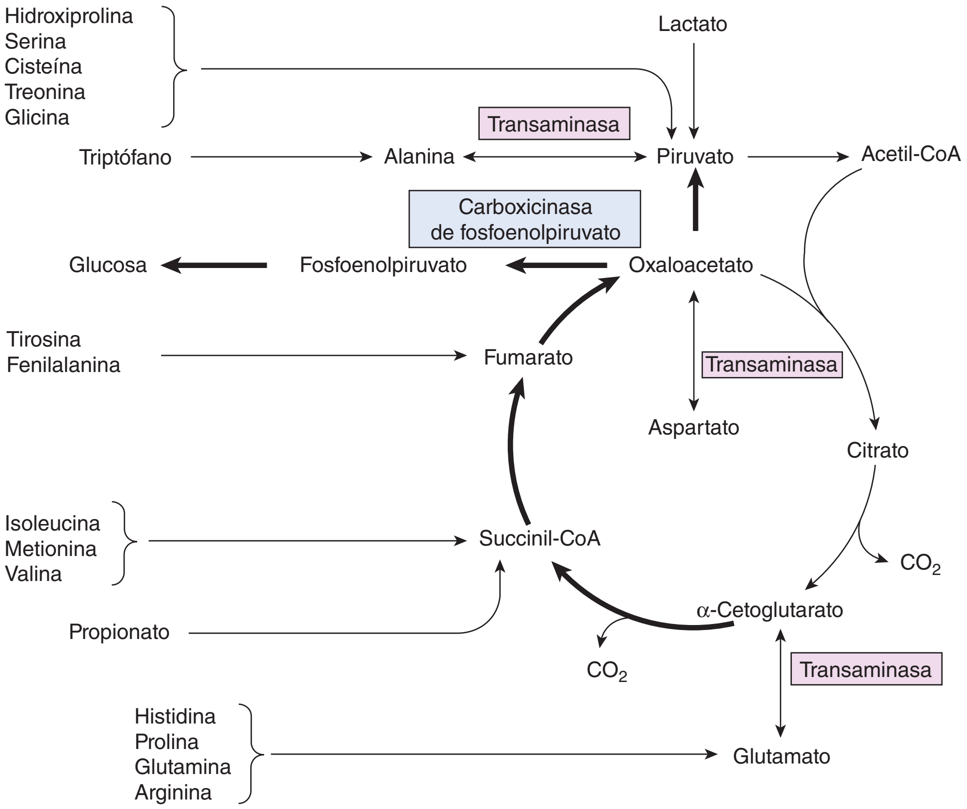

Hidroxiprolina
Serina
Cisteína
Treonina
Glicina
Lactato
Transaminasa
Triptófano
Alanina
Piruvato
Acetil-CoA
Carboxicinasa de fosfoenolpiruvato
Glucosa
Fosfoenolpiruvato
Oxaloacetato
Tirosina
Fenilalanina
Fumarato
Transaminasa
Aspartato
Citrato
Isoleucina
Metionina
Valina
Succinil-CoA
CO2
α-Cetoglutarato
Propionato
CO2
Transaminasa
Histidina
Prolina
Glutamina
Arginina
Glutamato

FIGURA 1-19 Participación del ciclo del ácido cítrico en la transaminación y gluconeogénesis. Las flechas gruesas indican la vía principal de gluconeogénesis. Obsérvense las múltiples posiciones de entrada para grupos de aminoácidos en el ciclo del ácido cítrico. (Reproducida con autorización de Murray RK et al: *Harper's Biochemistry,* 26th ed. McGraw-Hill, 2003.)

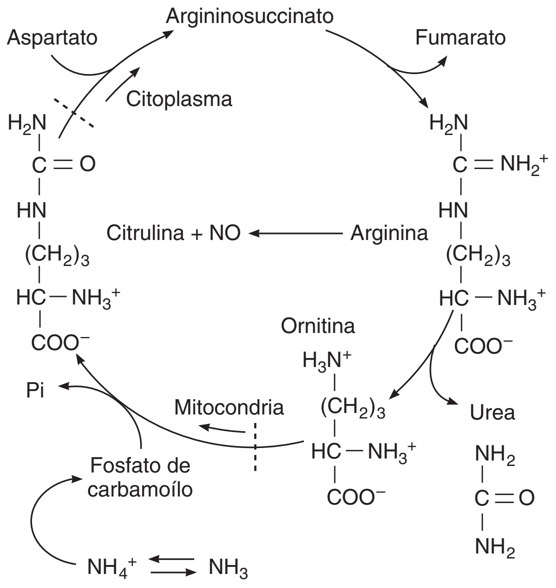

Argininosuccinato
Aspartato
Fumarato
Citoplasma
$H_2N-C=O-HN-(CH_2)_3-HC-NH_3^+-COO^-$
$H_2N-C=NH_2^+-HN-(CH_2)_3-HC-NH_3^+-COO^-$
Citrulina + NO
Arginina
Ornitina
$H_3N^+-(CH_2)_3-HC-NH_3^+-COO^-$
Pi
Mitocondria
Urea
$NH_2-C=O-NH_2$
Fosfato de carbamoílo
$NH_4^+ \rightleftarrows NH_3$

FIGURA 1-20 **Ciclo de la urea.** El procesamiento de NH$_3$ a urea por excreción contiene varios pasos coordinados en el citoplasma y en la mitocondria. La producción de fosfato de carbamoílo y su conversión a citrulina ocurren en la mitocondria, en tanto que los procesos restantes ocurren en el citoplasma.

guíneo (BUN) disminuye en tanto que las cifras de NH$_3$ en sangre se elevan (cap. 28). La deficiencia congénita de carbamoiltransferasa de ornitina también puede producir intoxicación por NH$_3$.

FUNCIONES METABÓLICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

Además de proporcionar la estructura básica para la formación de las proteínas, los aminoácidos tienen funciones metabólicas. Las hormonas tiroideas, catecolaminas, histamina, serotonina, melatonina e intermediarios en el ciclo de la urea se forman a partir de aminoácidos específicos. La metionina y la cisteína proporcionan el azufre contenido en las proteínas, CoA, taurina y otros compuestos de importancia biológica. La metionina se convierte a *S*-adenosilmetionina, que es un agente metilante activo en la síntesis de compuestos como la adrenalina.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son moléculas orgánicas constituidas por cantidades iguales de carbono y H$_2$O. Los carbohidratos simples o **monosacáridos**, incluyen **pentosas** (carbohidratos de cinco carbonos; p. ej., ribosa) y **hexosas** (seis carbonos; p. ej., glucosa) que tienen participaciones estructurales (p. ej., como parte de los nucleótidos revisados antes) y funcionales (p. ej., inositol 1, 4, 5 trifosfato, el cual actúa como molécula de señalización celular) en el organismo. Los monosacáridos pueden unirse para formar disacáridos (p. ej., sacarosa) o polisacáridos (p. ej., glucógeno). La colocación de radicales carbohidrato en las proteínas (glucoproteínas) colabora en la señalización celular y, en el caso de algunos receptores, al reconocimiento de las moléculas de señalización. En esta sección se revisará la participación de los carbohidratos en la fisiología, producción y almacenamiento de energía.

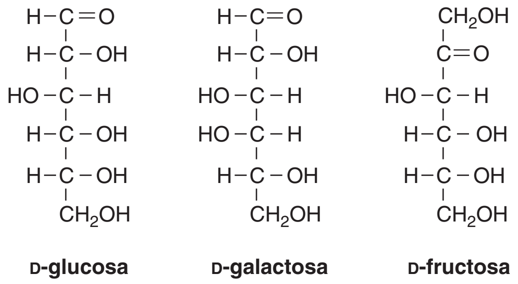


FIGURA 1-21 **Estructuras de las principales hexosas en la dieta.** Se muestra a la glucosa, galactosa y fructosa en sus isómeros D, como se presentan en condiciones naturales.

Los carbohidratos provenientes de la dieta están constituidos en su mayor parte por polímeros de hexosas, de los cuales los más importantes incluyen glucosa, galactosa y fructosa (fig. 1-21). La mayor parte de los monosacáridos se encuentra en el organismo en forma de isómeros dextrógiros (isómeros D). El principal producto de la digestión de carbohidratos y el principal carbohidrato circulante es la glucosa. La concentración normal de glucosa plasmática en ayuno de sangre venosa periférica es de 70 a 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L). En sangre arterial, la concentración plasmática de glucosa es 15 a 30 mg/100 ml mayor que en la sangre venosa.

Una vez que penetra las células, la glucosa suele sufrir fosforilación para formar glucosa-6-fosfato. La **hexocinasa** es la enzima que cataliza la reacción. En el hígado hay otra enzima adicional denominada **glucocinasa**, que tiene mayor especificidad por la glucosa y la cual, a diferencia de la hexocinasa, se incrementa por acción de la insulina y disminuye en el estado de inanición y en la diabetes. La glucosa-6-fosfato es polimerizada a glucógeno o se somete a catabolismo. El proceso de síntesis de glucógeno se denomina **glucogénesis** y el desdoblamiento de glucógeno se denomina **glucogenólisis**. El glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa, está presente en la mayor parte de los tejidos corporales, pero las principales reservas se encuentran en el hígado y en el músculo estriado. El desdoblamiento de glucosa a piruvato o lactato (o a ambos) se denomina **glucólisis**. El catabolismo de la glucosa procede a través del desdoblamiento de fructosa hasta triosas o por medio de oxidación y descarboxilación hasta pentosas. La vía hasta piruvato a través de la formación de triosas se denomina **vía de Embden-Meyerhof** y la que ocurre a través del 6-fosfogluconato y de las pentosas es la **vía oxidativa directa (vía de monofosfato de hexosas)**. El piruvato se convierte en acetil-CoA. Las interconversiones entre carbohidratos, proteínas y lípidos incluyen la conversión del glicerol obtenido de los lípidos a fosfato de dihidroxiacetona y la conversión de diferentes aminoácidos con esqueletos de carbono similares a intermediarios de la vía de Embden-Meyerhof y del ciclo del ácido cítrico a estos intermediarios por desaminación. En esta forma y por conversiones de lactato a glucosa, moléculas diferentes a la glucosa pueden convertirse a ésta (**gluconeogénesis**). La glucosa puede convertirse a lípidos a través de acetil-CoA, pero las conversiones de piruvato a acetil-CoA, a diferencia de la mayor parte de las reacciones en la glucólisis, son irreversibles y por tanto los lípidos no pueden convertirse a glucosa por esta vía. De esta forma, existe poca conversión neta de lípidos a carbohidratos en el organismo, ya que con excepción de la producción cuantitativamente irrelevante a partir de glicerol, no existe una vía para la conversión.

CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

Este ciclo (ciclo de Krebs, ciclo de los ácidos tricarboxílicos) es una secuencia de reacciones a través de las cuales la acetil-CoA se metaboliza a CO_2 y átomos de hidrógeno. En primer lugar la acetil-CoA se condensa con el anión de un ácido de cuatro carbonos, el oxaloacetato, para formar citrato y HS-CoA. En una serie de siete reacciones subsiguientes, se separan dos moléculas de CO_2, lo que ocasiona la regeneración del oxaloacetato (fig. 1-22). Se transfieren cuatro pares de átomos de hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo, lo que da origen a 12 ATP y cuatro moléculas de agua, de las cuales dos se utilizan en el ciclo. El ciclo del ácido cítrico es la vía común para la oxidación hasta CO_2 y agua a partir de carbohidratos, lípidos y algunos aminoácidos. El principal sitio de entrada es a través de la acetil-CoA, pero diversos aminoácidos pueden convertirse a productos intermedios del ciclo del ácido cítrico por desaminación. El ciclo requiere oxígeno y no funciona en condiciones anaerobias.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

La producción neta de compuestos de fosfato ricos en energía durante el metabolismo de la glucosa y glucógeno hasta piruvato depende del hecho de que el metabolismo sea a través de la vía de Embden-Meyerhof o la vía de monofosfato de hexosas. Por oxidación a nivel del sustrato, la conversión de 1 mol de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato genera 1 mol de ATP y la conversión de 1 mol de fosfoenolpiruvato a piruvato genera otro. Un mol de glucosa-6-fosfato produce, a través de la vía de Embden-Meyerhof, 2 moles de fosfogliceraldehído y se generan 4 moles de ATP por mol de glucosa metabolizada hasta piruvato. Todas estas reacciones ocurren en ausencia de O_2 y en consecuencia representan la producción anaerobia de energía. Sin embargo, se emplea 1 mol de ATP en la formación de fructosa 1,6-difosfato a partir de fructosa 6-fosfato y 1 mol en la fosforilación de la glucosa cuando ésta penetra a la célula. En consecuencia, cuando se forma piruvato por medios anaerobios a partir de glucógeno, existe la producción *neta* de 3 moles de ATP por mol de glucosa-6-fosfato; sin embargo, cuando se forma piruvato a partir de 1 mol de glucosa sanguínea, la ganancia neta es de sólo 2 moles de ATP.

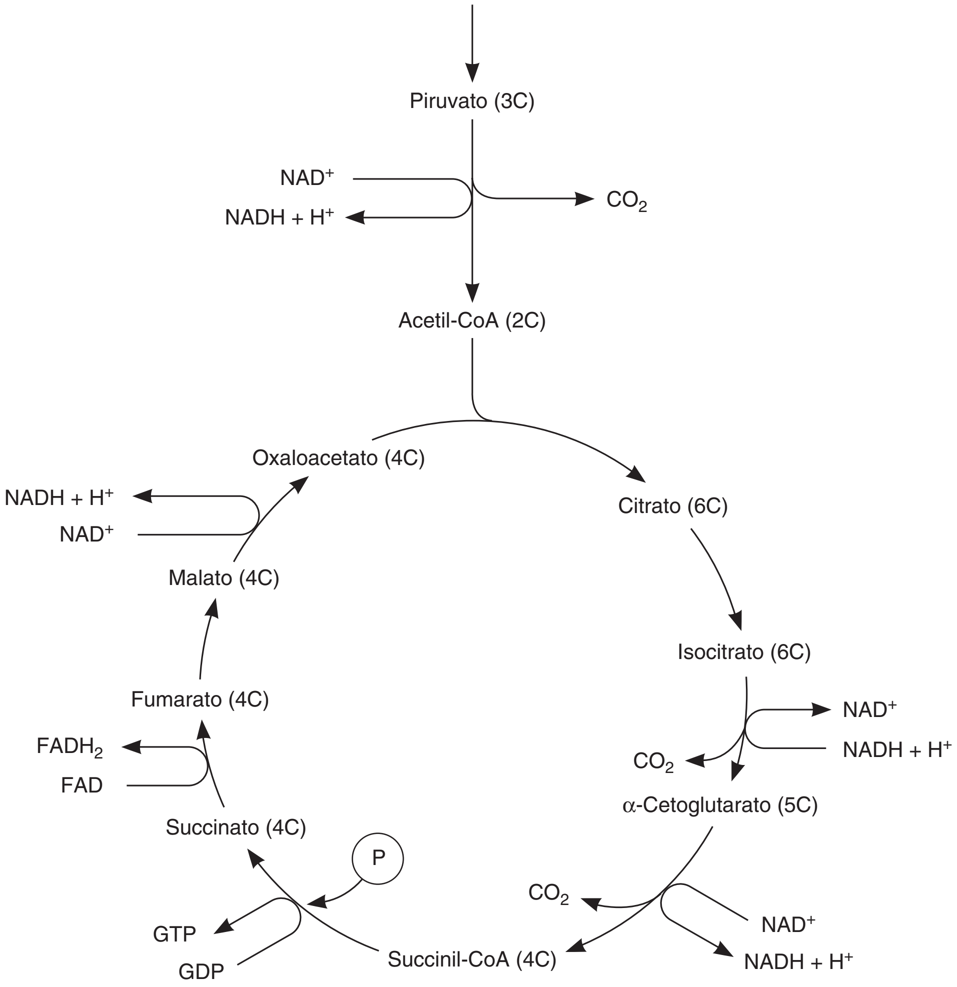


FIGURA 1-22 **Ciclo del ácido cítrico.** Los números (6C, 5C, etc.) indican el número de átomos de carbono en cada uno de los intermediarios. La conversión de piruvato a acetil-CoA en cada vuelta del ciclo proporciona cuatro NADH y un $FADH_2$ por oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo más la formación de GTP que se convierte con facilidad a ATP.

Es necesario el suministro de NAD^+ para la conversión de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato. Bajo condiciones anaerobias (glucólisis anaerobia) es de esperar que se produzca un bloqueo de la glucólisis en el paso de la conversión de fosfogliceraldehído tan pronto como el NAD^+ disponible se convierta a NADH. Sin embargo, el piruvato puede aceptar el hidrógeno del NADH, dando origen a NAD^+ y lactato:

$$\text{Piruvato} + \text{NADH} \leftrightarrow \text{Lactato} + \text{NAD}^+$$

En esta forma, el metabolismo de la glucosa y la producción de energía pueden continuarse por un tiempo sin O_2 disponible. El lactato acumulado se convierte de nuevo a piruvato cuando se restablece el suministro de O_2, con lo cual NADPH transfiere su hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo.

Durante la glucólisis aerobia, la producción neta de ATP es 19 veces mayor en comparación con los dos ATP formados bajo condiciones anaerobias. Se forman seis ATP por oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo de los dos NADH producidos cuando se convierten 2 moles de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato (fig. 1-22), se forman seis ATP a partir de los dos NADH producidos cuando se convierten 2 moles de piruvato a acetil-CoA y se producen 24 ATP durante las dos rondas subsecuentes del ciclo del ácido cítrico. De éstos, 18 se producen por la oxidación de seis NADH, cuatro por oxidación de dos $FADH_2$ y dos por oxidación a nivel del sustrato cuando la succinil-CoA se convierte a succinato (esta reacción en realidad produce GTP, el cual se convierte a ATP). Así, la producción neta de ATP por mol de glucosa sanguínea metabolizada por vía aerobia en el ciclo de Embden-Meyerhof y en el ciclo del ácido cítrico es de $2 + [2 \times 3] + [2 \times 3] + [2 \times 12] = 38$.

La oxidación de la glucosa a través de la vía de monofosfato de hexosas genera grandes cantidades de NADPH. Es esencial el suministro de esta coenzima reducida para muchos procesos metabólicos. Las pentosas formadas en los procesos son estructuras básicas para la síntesis de nucleótidos (véase adelante). La cantidad generada de ATP depende de la cantidad de NADPH convertido a NADH y de su oxidación posterior.

“MECANISMOS DE FLUJO UNIDIRECCIONAL”

El metabolismo está regulado por diversas hormonas y otros factores. Para que ocurra un cambio neto en un proceso metabólico particular, los factores reguladores deben dirigir el proceso en una sola dirección. La mayor parte de las reacciones en el metabolismo intermedio son reversibles, pero existen algunos “mecanismos de flujo unidireccional”, esto es, reacciones que sólo ocurren en un sentido bajo la influencia de una enzima o un mecanismo transportador y en dirección opuesta por la influencia de otros factores. En la figura 1-23 se muestran cinco ejemplos en el metabolismo intermedio de los carbohidratos. Las diferentes vías para la síntesis y catabolismo de ácidos grasos (véase adelante) son otro ejemplo. Los factores reguladores ejercen su influencia en el metabolismo al actuar en forma directa o indirecta en estos mecanismos de flujo unidireccional.

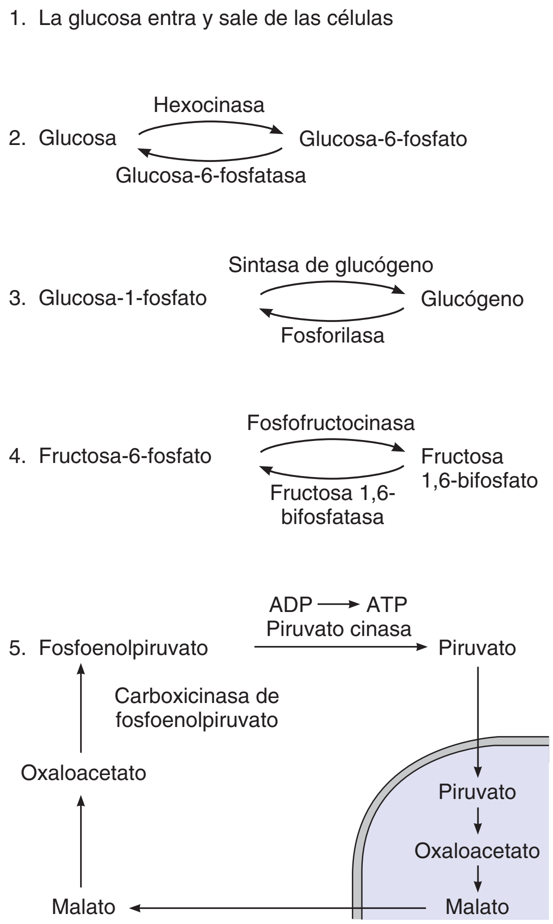


FIGURA 1-23 Válvulas de flujo unidireccional en las reacciones de producción de energía. En el metabolismo de los carbohidratos hay varias reacciones que se dirigen en una dirección por un mecanismo en dirección diferente por diversos mecanismos, lo que se conoce como “válvulas de flujo unidireccional”. Se muestran cinco ejemplos de estas reacciones (numerados en el lado izquierdo). La línea doble en el ejemplo 5 representa la membrana mitocondrial. El piruvato se convierte a malato en la mitocondria y este último se difunde fuera de la mitocondria hacia el citosol, donde se convierte en fosfoenolpiruvato.

SÍNTESIS Y DESDOBLAMIENTO DE GLUCÓGENO

El glucógeno es un polímero ramificado de glucosa con dos tipos de uniones glucosídicas: 1:4α y 1:6α (fig. 1-24). Éste es intetizado en **glucogenina**, una proteína cebadora, a partir de glucosa-1-fosfato por medio de la uridín difosfoglucosa (UDPG). La enzima **glucógeno sintasa** cataliza el final de la síntesis. La disponibilidad de glucogenina es uno de los principales factores que determinan la cantidad de glucógeno sintetizado. El desdoblamiento del glucógeno en la unión 1:4α es catalizado por una fosforilasa, mientras que otra enzima cataliza el desdoblamiento del enlace 1:6α.

FACTORES QUE DETERMINAN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE GLUCOSA

La concentración plasmática de glucosa en cualquier momento dado depende del equilibrio entre la cantidad de glucosa que entra al torrente sanguíneo y la cantidad que lo abandona. Los principales determinantes son el consumo dietético, la tasa de entrada a las células de músculo estriado, al tejido adiposo y a otros órganos y la acti-

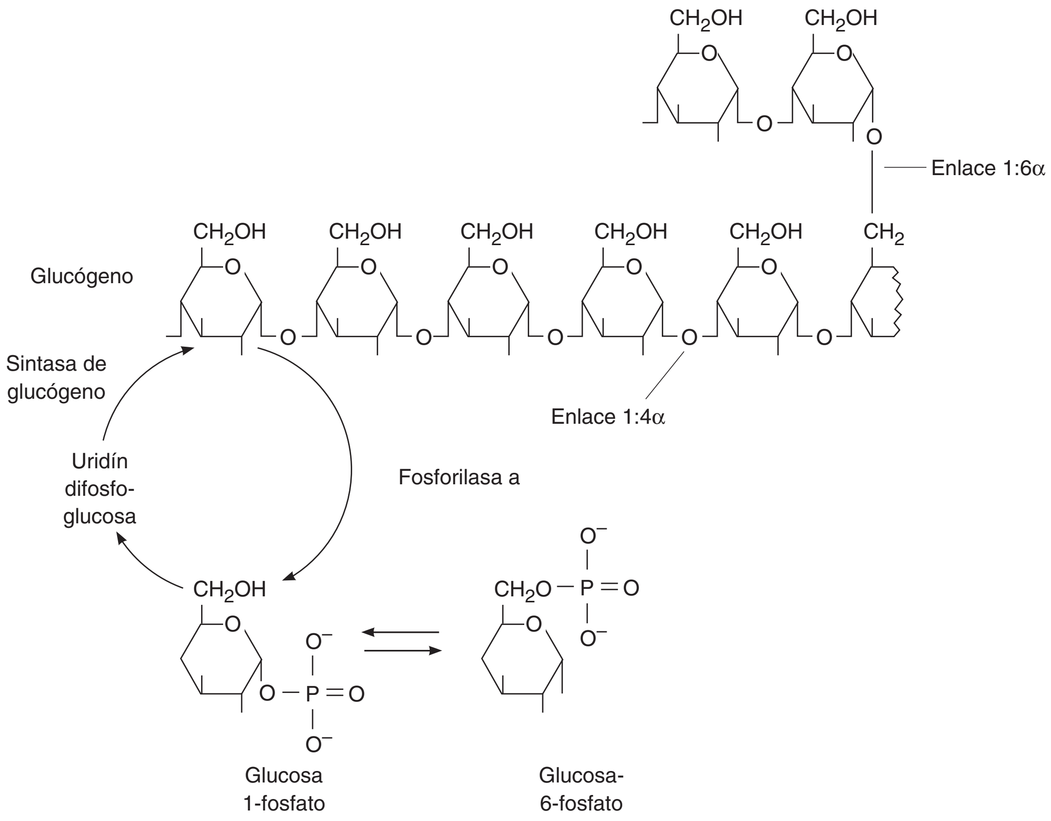

CH2OH
CH2OH
Enlace 1:6α
Glucógeno
CH2OH
CH2OH
CH2OH
CH2OH
CH2OH
CH2
Sintasa de glucógeno
Enlace 1:4α
Uridín difosfo-glucosa
Fosforilasa a
CH2OH
O⁻
O—P=O
O⁻
CH2O—P=O
O⁻
O⁻
Glucosa 1-fosfato
Glucosa-6-fosfato

FIGURA 1-24 **Síntesis y desdoblamiento de glucógeno.** El glucógeno es la principal fuente de almacenamiento de glucosa en las células. Su síntesis es cíclica: se produce a partir de glucosa-6-fosfato cuando se almacena como fuente de energía y se desdobla a glucosa-6-fosfato cuando se requiere energía. Obsérvese el intermediario glucosa-1-fosfato y el control enzimático por la fosforilasa a y glucógeno cinasa.

vidad glucostática del hígado (fig. 1-25). Casi 5% de la glucosa ingerida se convierte con rapidez a glucógeno en el hígado y 30 a 40% se convierte en grasa. El resto se metaboliza en el músculo y en otros tejidos. Durante el ayuno, el glucógeno hepático sufre desdoblamiento y el hígado añade glucosa al torrente sanguíneo. Con el ayuno más prolongado, se agota el glucógeno y se incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, reacciones que tienen lugar en el hígado. La glucosa plasmática disminuye levemente a casi 60 mg/100 ml durante el ayuno prolongado en individuos sanos, pero no ocurren síntomas de hipoglucemia porque la gluconeogénesis evita disminuciones adicionales.

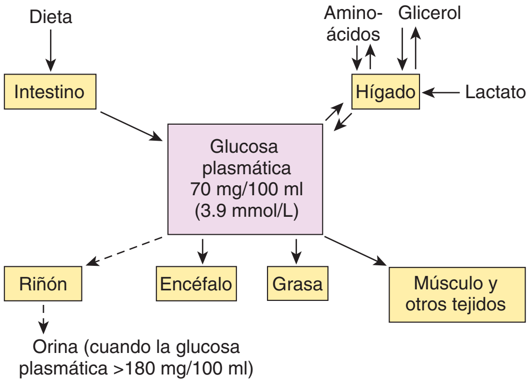

Dieta
Amino-ácidos
Glicerol
Intestino
Hígado
Lactato
Glucosa plasmática 70 mg/100 ml (3.9 mmol/L)
Riñón
Encéfalo
Grasa
Músculo y otros tejidos
Orina (cuando la glucosa plasmática >180 mg/100 ml)

FIGURA 1-25 **Homeostasis de la glucosa plasmática.** Obsérvese la función glucostática del hígado y la pérdida de glucosa en orina cuando se excede el umbral renal (*flecha punteada*).

METABOLISMO DE HEXOSAS DIFERENTES A LA GLUCOSA

Otras hexosas que se absorben en el intestino incluyen galactosa, producida por la digestión de lactosa y que es convertida a glucosa en el cuerpo y fructosa, de la cual una porción se ingiere y otra se produce por hidrólisis de la sacarosa. Después de la fosforilación, la galactosa reacciona con la uridín difosfoglucosa (UDPG) para formar uridín difosfogalactosa, la cual se convierte de nuevo a UDPG que participa en la síntesis de glucógeno. Esta reacción es reversible y la conversión de UDPG a uridín difosfogalactosa proporciona la galactosa necesaria para la formación de glucolípidos y mucoproteínas cuando el consumo de galactosa en la dieta es inadecuado. La utilización de galactosa, al igual que en el caso de la glucosa, depende de la insulina. La imposibilidad de sintetizar UDPG tiene graves consecuencias para la salud (Recuadro clínico 1-5).

La fructosa se convierte en parte a fructosa 6-fosfato y más tarde es metabolizada a fructosa 1,6-difosfato. La enzima que cataliza la formación de fructosa 6-fosfato es la hexocinasa, la misma enzima que cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato. Sin embargo, mayores cantidades de fructosa se convierten a fructosa 1-fosfato

RECUADRO CLÍNICO 1-5

Galactosemia

La **galactosemia** es una metabolopatía congénita que se caracteriza por la deficiencia congénita de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa, la enzima encargada de la reacción entre la galactosa 1-fosfato y UDPG, al grado que la galactosa ingerida se acumula en la circulación y como consecuencia, surgen perturbaciones graves del crecimiento y desarrollo.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento a base de dietas sin galactosa mejora la galactosemia sin causar deficiencia de dicho carbohidrato, porque existe la enzima necesaria para la formación de difosfatogalactosa de uridina a partir de UDPG.

en una reacción catalizada por la fructocinasa. La mayor parte de la fructosa 1-fosfato se fracciona en fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldehído. Este último sufre fosforilación y junto con el fosfato de dihidroxiacetona entra a la vía para el metabolismo de la glucosa. Las reacciones previas a la fosforilación de la fructosa en la posición 1 pueden ocurrir a una velocidad normal en ausencia de insulina y por tanto se ha recomendado administrar fructosa a los diabéticos para reponer sus reservas de carbohidratos. Sin embargo, la mayor parte de la fructosa es metabolizada en el intestino y en el hígado, de manera que su utilidad para reponer las reservas corporales de carbohidratos es limitada.

La fructosa 6-fosfato puede sufrir fosforilación en la posición 2, dando origen a fructosa 2,6-difosfato. Este compuesto es un regulador importante de la gluconeogénesis hepática. Cuando las concentraciones de fructosa 2,6-difosfato se encuentran elevadas, se facilita la conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-difosfato con lo que se incrementa el desdoblamiento de glucosa a piruvato. La disminución en la concentración de fructosa 2,6-difosfato facilita la reacción inversa y en consecuencia favorece la gluconeogénesis.

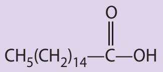
ÁCIDOS GRASOS Y LÍPIDOS

Los lípidos de importancia biológica son los ácidos grasos y sus derivados, las grasas neutras (triglicéridos), los fosfolípidos y compuestos relacionados, así como los esteroles. Los triglicéridos están formados por tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol (cuadro 1-4). Los ácidos grasos naturales contienen un número par de átomos de carbono. Pueden ser saturados (sin dobles enlaces) o bien insaturados (deshidrogenados, con varias dobles ligaduras). Los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares y proporcionan los componentes estructurales de la membrana celular, así como una fuente importante de moléculas de señalización intracelular e intercelular. Los ácidos grasos también son una fuente importante de energía en el cuerpo.

CUADRO 1-4 Lípidos

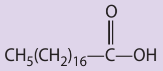
Ácidos grasos típicos

Ácido palmítico



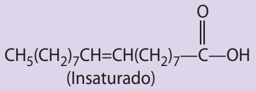
$CH_5(CH_2)_{14}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$

Ácido esteárico



$CH_5(CH_2)_{16}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$

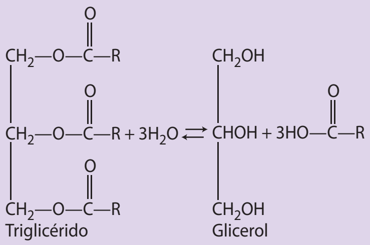
Ácido oleico



$CH_5(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$

(Insaturado)

Triglicéridos (triacilgliceroles): ésteres de glicerol y tres ácidos grasos.



R = Cadena alifática de diversas longitudes y grados de saturación.

Fosfolípidos:

A. Ésteres de glicerol, dos ácidos grasos y

1. Fosfato = ácido fosfatídico
2. Fosfato más inositol = fosfatidilinositol
3. Fosfato más colina = fosfatidilcolina (lecitina)
4. Fosfato más etanolamina = fosfatidil-etanolamina (cefalina)
5. Fosfato más serina = fosfatidilserina

B. Otros fosfatos que contienen derivados de glicerol

C. Esfingomielinas: ésteres de ácidos grasos, fosfato, colina y el alcohol aminado esfingosina

Cerebrósidos: compuestos que contienen galactosa, ácidos grasos y esfingosina

Esteroles: colesterol y sus derivados, lo que incluye hormonas esteroides, ácidos biliares y diversas vitaminas.

OXIDACIÓN Y SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

En el cuerpo, los ácidos grasos son desdoblados a acetil-CoA, la cual entra en el ciclo del ácido cítrico. El desdoblamiento principal ocurre en la mitocondria a través de la oxidación β. La oxidación de los ácidos grasos inicia con la activación (formación de un derivado de CoA) de los ácidos grasos, una reacción que ocurre tanto dentro como fuera de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadenas mediana y corta pueden entrar a la mitocondria sin dificultad, pero los ácidos grasos de cadena larga deben unirse a la **carnitina** por medio de un enlace éster antes de que puedan cruzar la membrana mitocondrial interna. La carnitina es butirato de β-hidroxi-γ-trimetilamonio y se

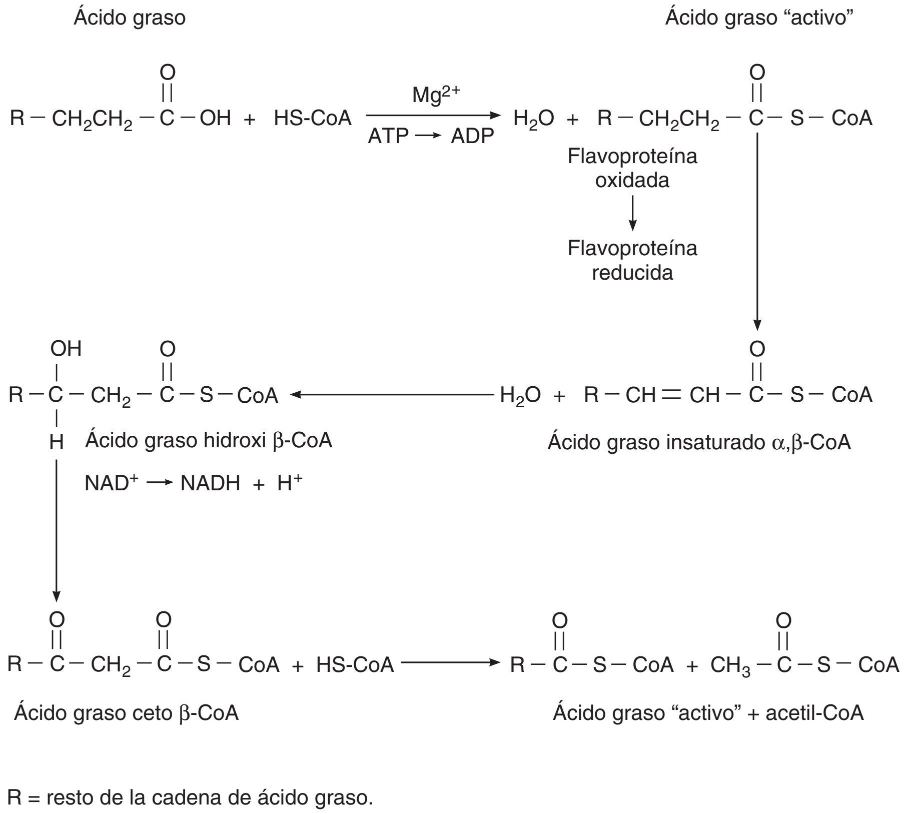

Ácido graso
Ácido graso "activo"
$R-CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + HS\text{-}CoA \xrightarrow[ATP \rightarrow ADP]{Mg^{2+}} H_2O + R-CH_2CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA$
Flavoproteína oxidada
Flavoproteína reducida
$R-\overset{OH}{\overset{|}{\underset{H}{\underset{|}{C}}}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA \leftarrow H_2O + R-CH=CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA$
Ácido graso hidroxi β-CoA
Ácido graso insaturado α,β-CoA
$NAD^+ \rightarrow NADH + H^+$
$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA + HS\text{-}CoA \rightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA + CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-S-CoA$
Ácido graso ceto β-CoA
Ácido graso "activo" + acetil-CoA
R = resto de la cadena de ácido graso.

FIGURA 1-26 **Oxidación de ácidos grasos.** Este proceso de la oxidación separa fragmentos de dos carbonos por vez y se repite hasta el final de la cadena.

sintetiza en el cuerpo a partir de lisina y metionina. Una translocasa desplaza el éster de ácido graso-carnitina al espacio de la matriz. El éster se hidroliza y la carnitina se recicla. La oxidación β avanza por la eliminación seriada de fragmentos de dos carbonos provenientes de un ácido graso (fig. 1-26). La ganancia energética de este proceso es alta. Por ejemplo, el catabolismo de 1 mol de un ácido graso de seis carbonos a través del ciclo del ácido cítrico hasta CO_2 y H_2O genera 44 moles de ATP, en comparación con los 38 moles generados por el catabolismo de 1 mol de glucosa, un carbohidrato de seis carbonos.

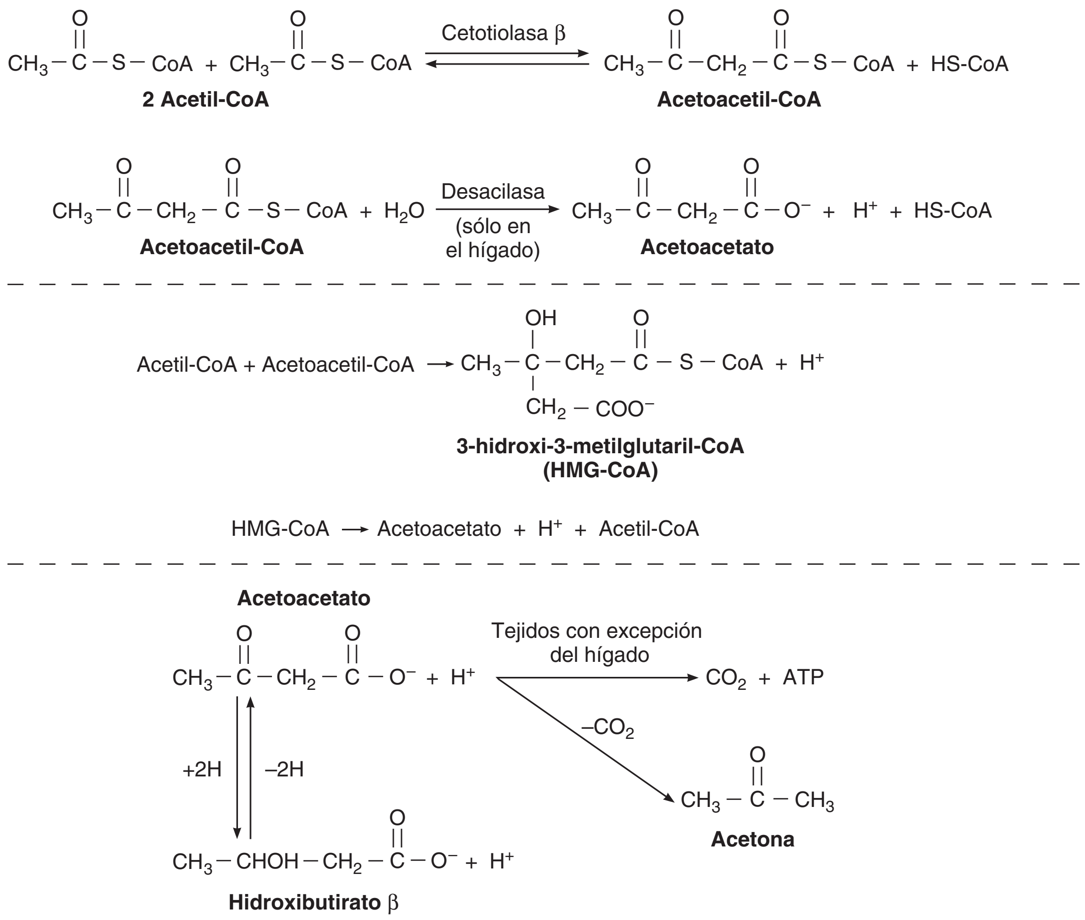
CUERPOS CETÓNICOS

En muchos tejidos, la acetil-CoA se condensa para formar acetoacetil-CoA (fig. 1-27). En el hígado, que a diferencia de otros tejidos contiene una desacilasa, se forma acetoacetato. Este cetoácido β se convierte a hidroxibutirato β y acetona y como estos compuestos se metabolizan con dificultad en el hígado, se difunden hacia la circulación. El acetoacetato también se forma en el hígado a través de la formación de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA y esta vía es cuantitativamente mucho más importante que la desacilación. El acetoacetato, hidroxibutirato β y la acetona se denominan **cuerpos cetónicos**. Tejidos diferentes al hígado transfieren CoA a partir de succinil-CoA hasta acetoacetato y metabolizan el acetoacetato "activo" hasta CO_2 y agua a través del ciclo del ácido cítrico. Los cuerpos cetónicos también se metabolizan por otras vías. La acetona se elimina en la orina y en el aire espirado. El desequilibrio en los cuerpos cetónicos puede producir problemas de salud graves (Recuadro clínico 1-6).

LÍPIDOS CELULARES

Los lípidos en las células son de dos tipos principales: **lípidos estructurales**, que son parte inherente de las membranas y de otras partes celulares y la **grasa neutra**, almacenada en las células adiposas de los depósitos grasos. La grasa neutra se moviliza durante el ayuno, pero los lípidos estructurales se conservan. Los depósitos grasos varían en tamaño, pero en individuos no obesos constituyen hasta 15% del peso corporal en los varones y 21% del peso en las mujeres. No son estructuras inertes como alguna vez se pensó, sino que son tejidos dinámicos, activos, sometidos a desdoblamiento y síntesis continuas. En los depósitos, la glucosa se metaboliza a ácidos grasos y hay síntesis de grasa neutra. La grasa neutra también se degrada y se liberan ácidos grasos libres a la circulación.

Un tercer tipo de lípido especial es la **grasa parda** que constituye un pequeño porcentaje de la grasa corporal total. La grasa parda es un poco más abundante en lactantes, pero también está presente en los adultos, se ubica entre los omóplatos, en la base del cuello, junto a los grandes vasos en el tórax y en el abdomen y en otras ubicaciones corporales dispersas. En los depósitos de grasa parda, las células adiposas y los vasos sanguíneos tienen inervación simpática extensa. Esto constituye una diferencia con los depósitos de grasa blanca, en los cuales algunas células adiposas pueden estar inervadas, pero la inervación simpática principal se observa sólo en los vasos sanguíneos. Además, los adipocitos ordinarios tienen una gota única grande de grasa blanca, en tanto que las células de grasa parda contienen varias gotas pequeñas de grasa. Las células de grasa parda también contienen muchas mitocondrias, en ellas, se lleva a cabo



Cetotiolasa β
2 Acetil-CoA
Acetoacetil-CoA
Desacilasa
(sólo en el hígado)
Acetoacetil-CoA
Acetoacetato
Acetil-CoA + Acetoacetil-CoA
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA)
HMG-CoA → Acetoacetato + H+ + Acetil-CoA
Acetoacetato
Tejidos con excepción del hígado
CO2 + ATP
–CO2
Acetona
+2H
–2H
Hidroxibutirato β

FIGURA 1-27 **Formación y metabolismo de los cuerpos cetónicos.** Obsérvense las dos vías para la formación de acetoacetato.

RECUADRO CLÍNICO 1-6

Diabetes relacionada con desequilibrio de la oxidación β de los ácidos grasos

Cetoacidosis

La concentración normal de cetonas sanguíneas en seres humanos es baja (casi 1 mg/100 ml) y se excreta menos de 1 mg/24 h, porque las cetonas en condiciones normales se metabolizan tan rápido como se producen. Sin embargo, si la entrada de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico está disminuida por reducción del aporte de productos del metabolismo de la glucosa o bien, si la entrada no se incrementa al ritmo que lo hace la acetil-CoA, ésta se acumula, aumenta la tasa de condensación a acetoacetil-CoA y se forma más acetoacetato en el hígado. La capacidad de los tejidos para oxidar las cetonas se excede con rapidez y por tanto se acumulan en el torrente sanguíneo (cetosis). Dos de los tres cuerpo cetónicos, acetoacetato e hidroxibutirato β son aniones de los ácidos moderadamente fuertes ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β. Muchos de sus protones son amortiguados, con lo que disminuye la reducción del pH que se esperaría de otra manera. Sin embargo, puede excederse la capacidad amortiguadora y la acidosis metabólica que se desarrolla en estados como la cetosis diabética pueden ser graves e incluso letales. Tres trastornos ocasionan un suministro deficiente de glucosa al interior de la célula y por tanto producen cetoacidosis: el ayuno, diabetes mellitus y un régimen alimentario rico en grasas con bajo contenido de carbohidratos. El aliento con olor a acetona en niños que han tenido vómito es ocasionado por la cetosis del ayuno. La administración parenteral de cantidades relativamente pequeñas de glucosa suprime la cetosis y por esta razón se dice que los carbohidratos son anticetógenos.

Deficiencia de carnitina

Puede producirse oxidación β deficiente de ácidos grasos por disminución de carnitina o por trastornos genéticos en la translocasa o en otras enzimas que participan en la transferencia de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria. Esto causa miocardiopatía. Además, causa **hipoglucemia hipocetónica** con estado de coma, un trastorno grave y a menudo letal desencadenado por el ayuno, en el cual se utilizan las reservas de glucosa por la falta de oxidación de ácidos grasos como fuente de energía. Los cuerpos cetónicos no se forman en cantidades normales por la falta de cantidades adecuadas de CoA en el hígado.

una conductancia de protones hacia el interior, lo cual genera ATP en la manera usual, pero además hay una segunda conductancia de protones que no genera ATP. Este "cortocircuito" en la conductancia depende de una proteína no acoplada de 32 kDa (UCP1). Causa del desacoplamiento del metabolismo y generación de ATP, de forma que se produce más calor.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Los principales lípidos son relativamente insolubles en soluciones acuosas y no circulan en forma libre. Los **ácidos grasos libres (FFA,** *free fatty acid***)** se unen a la albúmina, mientras que el colesterol, triglicéridos y fosfolípidos se transportan en forma de complejos de **lipoproteínas**. Los complejos incrementan en gran medida la solubilidad de los lípidos. Las seis familias de lipoproteínas (cuadro 1-5) se clasifican con base en su tamaño y en su contenido de lípidos. La densidad de estas lipoproteínas es inversamente proporcional a su contenido lipídico. En términos generales, las lipoproteínas constan de un centro hidrófobo de triglicéridos y ésteres de colesterilo rodeados por fosfolípidos y proteínas. Estas lipoproteínas pueden transportarse desde el intestino hasta el hígado a través de una **vía exógena** y entre otros tejidos por medio de una **vía endógena**.

Los lípidos de la dieta se procesan por la acción de varias lipasas pancreáticas en el intestino para formar micelas mixtas predominantemente de FFA, **2-monoacilgliceroles** y derivados del colesterol (cap. 26). Estas micelas además pueden contener importantes moléculas liposolubles como las **vitaminas A, D, E** y **K**. Las micelas mixtas son captadas en las células de la mucosa intestinal, donde se forman **quilomicrones**, que son complejos lipoproteínicos de gran tamaño. Los quilomicrones y sus residuos constituyen un sistema de transporte para los lípidos exógenos ingeridos (vía exógena); pueden ingresar a la circulación a través de los vasos linfáticos. Los quilomicrones se eliminan de la circulación por acción de la **lipoproteína lipasa**, que se ubica en la superficie del endotelio capilar. La enzima cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos que se encuentran en los quilomicrones hasta FFA y glicerol, los cuales entran en las células adiposas donde se reesterifican. Los FFA también pueden permanecer en la circulación unidos a la albúmina. La lipoproteína lipasa, que requiere heparina como cofactor, también elimina triglicéridos de las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)** circulantes. Los quilomicrones que han perdido sus triglicéridos permanecen en la circulación como lipoproteínas ricas en colesterol denominadas residuos de quilomicrones, los cuales tienen un diámetro de 30 a 80 nm. Los residuos son transportados al hígado donde se interiorizan y degradan.

El sistema endógeno está constituido por VLDL, **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL)** y **lipoproteínas de alta densidad (HDL)** y también transporta triglicéridos y colesterol a través del cuerpo. Las VLDL se forman en el hígado y transportan triglicéridos formados a partir de ácidos grasos y carbohidratos en el hígado hasta los tejidos extrahepáticos. Después de que los triglicéridos son retirados en gran medida por la acción de la lipoproteína lipasa se transforman en IDL, las cuales ceden sus fosfolípidos y, a través de la acción de la enzima plasmática **aciltransferasa de lecitina y colesterol (LCAT)**, capta ésteres de colesterilo formados a partir del colesterol en las HDL. Algunas IDL son captadas por el hígado. Los residuos de IDL pierden más triglicéridos y proteínas, tal vez en los sinusoides hepáticos y se transforman en LDL, las cuales proporcionan colesterol a los tejidos. El colesterol es un constituyente esencial en las membranas celulares y se utiliza en las células glandulares para la síntesis de hormonas esteroides.

METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES

Además de las vías exógena y endógena descritas, los FFA también se sintetizan en los depósitos de grasa en los cuales se almacenan. Pueden circular en forma de lipoproteínas unidas a la albúmina y son la principal fuente de energía para muchos órganos. Se utilizan ampliamente en el corazón, pero tal vez todos los tejidos puedan oxidar FFA a CO_2 y H_2O.

El suministro de FFA a los tejidos está regulado por dos lipasas. Como se mencionó antes, la lipoproteína lipasa en la superficie del endotelio de los capilares hidroliza los triglicéridos en quilomicrones y VLDL, proporcionando FFA y glicerol los cuales se reensamblan en nuevos triglicéridos en las células adiposas. La **lipasa sensible a hormonas** que se encuentra en el interior de las células de tejido adiposo cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos alma-

CUADRO 1-5 Las principales lipoproteínas[a]

Lipoproteína	Tamaño (nm)	Composición (%) Proteínas	Sin colesterilo	Ésteres de colesterol	Triglicéridos	Fosfolípidos	Origen
Quilomicrones	75-1 000	2	2	3	90	3	Intestino
Residuos de quilomicrones	30-80	…	…	…	…	…	Capilares
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	30-80	8	4	16	55	17	Hígado e intestino
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	25-40	10	5	25	40	20	VLDL
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	20	20	7	46	6	21	IDL
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	7.5-10	50	4	16	5	25	Hígado e intestino

[a] Los lípidos plasmáticos incluyen estos componentes más ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo, los cuales circulan unidos a la albúmina.

cenados en glicerol y ácidos grasos y éstos ingresan a la circulación. La lipasa sensible a hormonas se incrementa por acción del ayuno y la tensión fisiológica y disminuye con la alimentación y la insulina. Por el contrario, la actividad de la lipoproteína lipasa se incrementa con el ayuno y disminuye en estados de tensión.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El **colesterol** es el precursor de las hormonas esteroides y de los ácidos biliares y es un constituyente esencial de las membranas celulares. Se encuentra sólo en animales. En plantas se encuentran esteroles relacionados, pero éstos no se absorben normalmente en el tubo digestivo. La mayor parte del colesterol en la dieta se encuentra en la yema de huevo y en las grasas de origen animal.

El colesterol se absorbe en el intestino y se incorpora en los quilomicrones formados en la mucosa intestinal. Después que los quilomicrones descargan sus triglicéridos en el tejido adiposo, los residuos de quilomicrones llevan colesterol al hígado. El hígado y otros tejidos también sintetizan colesterol. Parte del colesterol es eliminado en el hígado a través de la bilis, tanto en forma libre como en forma de ácidos biliares. Parte del colesterol biliar se reabsorbe en el intestino. La mayor parte del colesterol hepático se incorpora en las VLDL y circula en complejos lipoproteínicos.

En la **figura 1-28** se resume la biosíntesis del colesterol a partir de acetato. Un mecanismo de retroalimentación inhibe la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de la **reductasa de HMG-CoA**, la enzima que convierte 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a ácido mevalónico. Así, cuando el consumo dietético de colesterol es elevado, disminuye la síntesis hepática de colesterol y viceversa. A pesar de ello, el mecanismo de retroalimentación es incompleto porque un régimen alimentario con bajo contenido de colesterol y grasas saturadas produce una reducción leve en las concentraciones plasmáticas de colesterol. Los hipocolesterolemiantes más eficaces y utilizados con más frecuencia son la lovastatina y otras **estatinas**, las cuales reducen la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de HMG-CoA. En el **Recuadro clínico 1-7** se revisa la relación entre el colesterol y la enfermedad vascular.

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Los animales alimentados con una dieta sin grasas presentan retrasos en el crecimiento, desarrollan trastornos cutáneos y renales además se vuelven infértiles. La adición de ácido linolénico, linoleico y araquidónico al régimen alimentario cura todos los síntomas de deficiencia. Estos tres ácidos grasos son poliinsaturados y por sus acciones se denominan **ácidos grasos esenciales**. Los síntomas de deficiencias similares no se han demostrado de manera inequívoca en seres humanos, pero existe una razón para creer que algunas grasas insaturadas son constituyentes esenciales de la dieta, en especial en niños. Se sabe que en el cuerpo ocurre deshidrogenación de grasas, pero no parece existir síntesis alguna de cadena de carbono con dobles enlaces en los ácidos esenciales.

EICOSANOIDES

Una de las razones por las cuales los ácidos grasos esenciales son necesarios para la salud es que son precursores de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, lipoxinas, leucotrienos y compuestos relacionados. Estas sustancias se denominan **eicosanoides** lo que refleja que se originan del ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (eicosa-) **ácido araquidónico (araquidonato)** y de los derivados de 20 carbonos como los ácidos linoleico y linolénico.

Las **prostaglandinas** son un grupo de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano. Se aislaron por primera vez del semen pero ahora se sabe que se sintetizan en la mayor parte de los órganos corporales y tal vez en todos. La prostaglandina H_2 (PGH_2) es el precursor de otras prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El ácido araquidónico se forma a partir de fosfolípidos hísticos por la acción de la **fosfolipasa A_2**. Se convierte a prostaglandina H_2 (PGH_2) por la acción de las enzimas **sintasas de prostaglandina G/H** 1 y 2. Estas son enzimas de doble función que tienen actividad ciclooxigenasa y peroxidasa, pero más a menudo se conocen con los nombres de ciclooxigenasa 1 (**COX1**) y ciclooxigenasa 2 (**COX2**). Sus estructuras son muy similares, pero la COX1 es constitutiva, en tanto que la COX2 es inducida por factores de

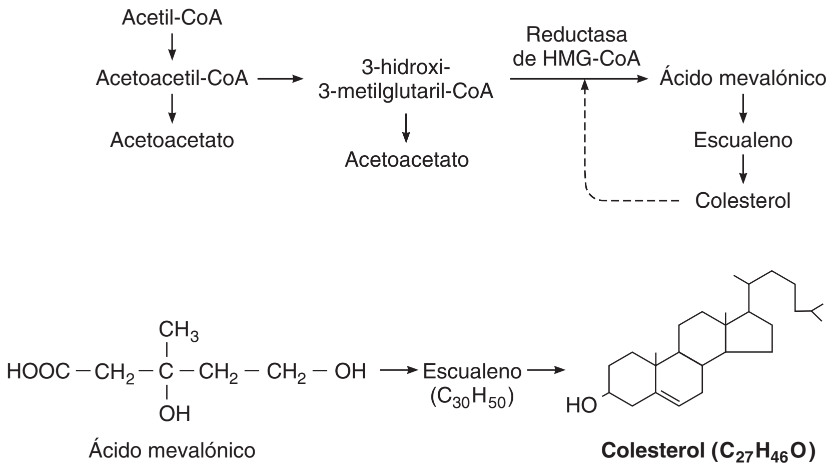


FIGURA 1-28 **Biosíntesis del colesterol.** Se condensan seis moléculas de ácido mevalónico para formar escualeno, el cual más tarde sufre hidroxilación a colesterol. Las flechas punteadas indican inhibición por retroalimentación por el colesterol de la reductasa de HMG-CoA, enzima que cataliza la formación de ácido mevalónico.

RECUADRO CLÍNICO 1-7

Colesterol y ateroesclerosis

El interés en los fármacos hipocolesterolemiantes se origina de la participación del colesterol en la causa y evolución de la **ateroesclerosis**. Esta es una enfermedad muy diseminada que predispone a infarto miocárdico, trombosis cerebral, gangrena de las extremidades por isquemia y a otras enfermedades graves. Se caracteriza por infiltración de colesterol y de colesterol oxidado en los macrófagos, lo que los convierte en células espumosas que se encuentran en las lesiones de las paredes arteriales. Esto es seguido de una secuencia compleja de cambios que incluyen a las plaquetas, macrófagos, células de músculo liso, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios que producen lesiones proliferativas que después se ulceran y pueden calcificarse. Las lesiones producen distorsión de los vasos sanguíneos y los tornan rígidos. En individuos con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, se incrementa la incidencia de ateroesclerosis y sus complicaciones. Se ha mencionado que el intervalo normal para las concentraciones plasmáticas de colesterol es de 120 a 200 mg/100 ml, pero en varones existe una correlación clara, estrecha y directa entre la tasa de muerte por cardiopatía isquémica y las concentraciones plasmáticas de colesterol por arriba de 180 mg/100 ml. Además, ahora es claro que la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol con dieta y fármacos retrasa e incluso puede revertir la progresión de las lesiones ateroescleróticas y las complicaciones que causan.

Al valorar las concentraciones plasmáticas de colesterol con respecto a la ateroesclerosis, es importante analizar también las concentraciones de LDL y HDL. La LDL suministra colesterol a los tejidos periféricos, lo que incluye lesiones ateromatosas, y la concentración plasmática de LDL tiene correlación directa con el infarto miocárdico y apoplejía isquémica. Por otra parte, la HDL capta colesterol de los tejidos periféricos y lo transporta al hígado, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol. Llama la atención que las mujeres tienen una incidencia menor de infarto miocárdico en comparación con los varones, pero tienen concentraciones más elevadas de HDL. Además, los valores plasmáticos de HDL se incrementan en individuos que realizan ejercicio y en los que consumen una o dos copas de alcohol por día, en tanto que disminuyen en individuos que fuman, en los obesos o en los sujetos sedentarios. El consumo moderado de bebidas alcohólicas disminuye la incidencia de infarto miocárdico, y la obesidad y tabaquismo son factores de riesgo que lo incrementan. El colesterol plasmático y la incidencia de enfermedades cardiovasculares aumentan en los casos de **hipercolesterolemia familiar**, que es ocasionada por varias mutaciones con pérdida de la función en los genes para los receptores de LDL.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La ateroesclerosis es una enfermedad progresiva, pero también en muchos casos es evitable si se limitan los factores de riesgo, como sería disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y eso se logra por medio de una dieta sana y ejercicio. Con los fármacos hipocolesterolemiantes, que incluyen los estatínicos se obtiene alivio adicional, que se complementa con una dieta sana y ejercicio. Si ha avanzado la ateroesclerosis, pueden utilizarse técnicas con penetración corporal como la angioplastia y la colocación de endoprótesis, para recuperar el libre flujo a través de las arterias.

crecimiento, citocinas y promotores tumorales. PGH_2 se convierte a prostaciclina, tromboxanos y prostaglandinas por varias isomerasas hísticas. Los efectos de las prostaglandinas son múltiples y variados. Son de particular importancia en el ciclo reproductor femenino, durante el parto, en el aparato cardiovascular, en la respuesta inflamatoria y en la producción de dolor. Los fármacos dirigidos a la producción de prostaglandinas se encuentran entre los medicamentos de venta libre más comunes (**Recuadro clínico 1-8**).

El ácido araquidónico también actúa como sustrato para la producción de varios **leucotrienos** y **lipoxinas** de importancia fisiológi-

RECUADRO CLÍNICO 1-8

Farmacología de las prostaglandinas

Las prostaglandinas desempeñan una función notable en la producción del dolor, en la inflamación y en la fiebre, por tanto, los farmacólogos han buscado medicamentos que inhiban su síntesis. Los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A_2 y de esa forma inhiben la formación de todos los eicosanoides. Diversos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) inhiben ambas ciclooxigenasas, con lo que se inhibe la producción de PGH_2 y sus derivados. El ácido acetilsalicílico es el fármaco mejor conocido de este grupo, pero también se utilizan ibuprofeno, indometacina y otros. Sin embargo, hay evidencia de que las prostaglandinas sintetizadas por COX2 participan más en la producción del dolor e inflamación mientras que las prostaglandinas sintetizadas por COX1 participan más en la protección de la mucosa gastrointestinal contra la ulceración. Se han desarrollado fármacos como celecoxib y rofecoxib, que producen inhibición selectiva de COX2 y su uso clínico alivia el dolor y la inflamación, tal vez con una reducción significativa de la incidencia de ulceración de tubo digestivo y de sus complicaciones, las cuales se observan con la administración de NSAID inespecíficos. No obstante, rofecoxib ha sido retirado del mercado en Estados Unidos porque se ha informado incremento en la incidencia de apoplejía e infartos al miocardio en individuos que lo consumen.

Se están llevando a cabo investigaciones adicionales para comprender mejor los efectos de las ciclooxigenasas, de sus productos y de sus inhibidores.

ca. Los leucotrienos, tromboxanos, lipoxinas y prostaglandinas se han denominado hormonas locales. Tienen una vida media corta y se inactivan en diversos tejidos. Sin duda, actúan sobre todo en los sitios en los cuales se producen. Los leucotrienos son mediadores de las respuestas alérgicas y de la inflamación. Su liberación es provocada cuando los alergenos específicos se combinan con anticuerpos IgE en la superficie de las células cebadas (capítulo 3). Producen broncoconstricción, constricción arterial, incrementan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos y eosinófilos a los sitios de inflamación. Las enfermedades en las cuales participan incluyen asma, psoriasis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células contienen casi una tercera parte de los líquidos corporales, en tanto que el líquido extracelular restante se encuentra entre las células (líquido intersticial) o en el plasma circulante.
- El número de moléculas, cargas eléctricas y partículas de las sustancias en solución tienen importancia fisiológica.
- Los amortiguadores biológicos incluyen bicarbonato, proteínas y fosfatos, que pueden unir o liberar protones en una solución para ayudar a mantener el pH. La capacidad amortiguadora biológica de los ácidos o bases débiles es mayor cuando la pK_a = pH.
- Aunque la osmolalidad de las soluciones puede ser similar a través de una membrana plasmática, la distribución de las moléculas individuales y de las cargas a través de la membrana plasmática puede ser muy diferente. La diferencia de concentraciones de átomos o moléculas con carga genera un gradiente eléctrico en la membrana plasmática (el interior de la célula es negativo). El gradiente electroquímico en gran parte es perpetuado por la ATPasa de sodio y potasio. Ésta se ve afectada por el equilibrio de Gibbs-Donnan y puede calcularse utilizando la ecuación de Nernst.
- La energía de las células puede almacenarse en forma de fosfatos de alta energía, lo que incluye trifosfato de adenosina (ATP). Las reacciones coordinadas de oxidación y reducción permiten la producción de un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna que por último producirá ATP en las células.
- Los nucleótidos están constituidos por purinas y pirimidinas unidas por azúcares de ribosa o 2-desoxirribosa con fosfatos inorgánicos como constituyentes básicos para la síntesis de ácidos nucleicos, DNA y RNA. La unidad fundamental del DNA es el gen, que codifica información para sintetizar proteínas en la célula. Los genes son transcritos en el RNA mensajero con el auxilio del RNA ribosómico y RNA de transferencia y son traducidos en proteínas.
- Los aminoácidos son las estructuras básicas para la síntesis de proteínas en las células y también pueden servir como origen de varias moléculas con actividad biológica. La traducción es el proceso de síntesis de proteínas. Después de la síntesis las proteínas se pueden someter a diversas modificaciones antes de obtener su estado funcional pleno.
- Los carbohidratos son moléculas orgánicas que contienen cantidades similares de C y H_2O. Los carbohidratos pueden unirse a las proteínas (glucoproteínas) o ácidos grasos (glucolípidos) y son muy importantes para la producción y almacenamiento de energía celular y corporal. El desdoblamiento de la glucosa para producir energía, o glucólisis, puede ocurrir en presencia o en ausencia de O_2 (aerobia o anaerobia). La producción neta de ATP durante la glucólisis aerobia es 19 veces superior en comparación con la glucólisis anaerobia.
- Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con cadenas largas de hidrocarbonos. Constituyen fuentes importantes de energía para las células y los derivados de ácidos grasos (que incluyen triglicéridos, fosfolípidos y esteroles) poseen importantes aplicaciones celulares adicionales.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El potencial de membrana de la célula particular se encuentra en equilibrio con respecto al K^+. La concentración intracelular de K^+ es de 150 mmol/L y la concentración extracelular es de 5.5 mmol/L. ¿Cuál es el potencial de reposo?
   A) −70 mv.
   B) −90 mv.
   C) +70 mv.
   D) +90 mv.
2. La diferencia en la concentración de H^+ en una solución con pH de 2.0 en comparación con una solución con pH de 7.0 es de:
   A) cinco veces.
   B) no excede 1/5.
   C) 10^5 veces.
   D) no excede 10^{-5}.
3. El término transcripción se refiere a:
   A) el proceso en el cual el mRNA se utiliza como plantilla para la síntesis de proteínas.
   B) el proceso donde la secuencia de DNA se copia en RNA para la expresión genética.
   C) el proceso donde el DNA es rodeado por histonas para formar un nucleosoma.
   D) el proceso de replicación de DNA antes de la división celular.
4. La principal estructura de una proteína se refiere a:
   A) la torsión, plegamiento con la torsión y plegamiento de la secuencia de aminoácidos en estructuras estables dentro de la proteína (por ejemplo, hélices α y láminas β).
   B) la disposición de las subunidades para formar una estructura funcional.
   C) la secuencia de aminoácidos de las proteínas.
   D) la disposición de las cadenas dobladas y plegadas dentro de una proteína para formar una estructura estable.
5. Llene los espacios en blanco: el glucógeno es una forma de almacenamiento de la glucosa ________ se refiere al proceso de sintetizar glucógeno y _________ se refiere al proceso de degradación del glucógeno.
   A) glucogenólisis, glucogénesis.
   B) glucólisis, glucogenólisis.
   C) glucogénesis, glucogenólisis.
   D) glucogenólisis, glucólisis.
6. La principal fuente de lipoproteínas del colesterol que se usa en las células es:
   A) quilomicrones.
   B) lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

C) ácidos grasos libres unidos a albúmina.
D) LDL.
E) HDL.

7. ¿Cuál de los siguientes produce más compuestos de fosfato de alta energía?

A) metabolismo aerobio de 1 mol de glucosa.
B) metabolismo anaerobio de 1 mol de glucosa.
C) metabolismo de 1 mol de galactosa.
D) metabolismo de 1 mol de aminoácidos.
E) metabolismo de 1 mol de ácidos grasos de cadena larga.

8. Cuando las LDL entran a la célula por endocitosis mediada por receptores, ¿cuál de los siguientes eventos no ocurre?

A) disminución en la síntesis de colesterol a partir de ácido mevalónico.
B) incremento de la concentración intracelular de ésteres de colesterilo.
C) incremento de la transferencia de colesterol de las células a las HDL.
D) disminución en la tasa de síntesis de receptores de LDL.
E) disminución de colesterol en los endosomas.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2008.
Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.
Macdonald RG, Chaney WG: *USMLE Road Map, Biochemistry.* McGraw-Hill, 2007.
Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. McGraw-Hill, 2009.
Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2nd ed. Saunders, Elsevier, 2008.
Sack GH, Jr: *USMLE Road Map, Genetics.* McGraw Hill, 2008.
Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (editors): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

Revisión de la fisiología celular en fisiología médica

CAPÍTULO

2

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Mencionar los organelos celulares de mayor importancia y establecer su función en las células.
- Nombrar los bloques que constituyen el citoesqueleto celular y mencionar su contribución a la estructura y la función celulares.
- Mencionar los mecanismos de conexión intercelular y entre los espacios intracelular y extracelular.
- Definir el proceso de exocitosis y endocitosis, así como describir la contribución de cada uno de ellos a la fisiología celular normal.
- Definir las proteínas que participan en la permeabilidad y el transporte de membrana.
- Identificar diversas modalidades de comunicación intercelular y describir las maneras en que los mensajeros químicos (incluidos los segundos mensajeros) afectan la fisiología celular.

INTRODUCCIÓN

La célula es la unidad funcional básica de todo organismo. En seres humanos, las células pueden tener un alto grado de especialización tanto en estructura como en función; las células de diferentes órganos son susceptibles de compartir características y funciones. En el capítulo previo, se revisaron algunos principios fundamentales de biofísica y de las estructuras básicas que participan en el catabolismo y el metabolismo celulares. En algunas de estas descripciones, se analizó el modo en que dichas estructuras contribuyen a la fisiología celular básica (p. ej., replicación, transcripción y traducción de ácido desoxirribonucleico [DNA]). En este capítulo, se revisan brevemente algunos aspectos fundamentales de la fisiología celular y molecular; en los capítulos siguientes se revisarán aspectos adicionales que incluyen la especialización de la fisiología molecular y celular, la función inmunitaria y células excitables en las secciones y apartados que detallan lo referente a cada sistema fisiológico.

MORFOLOGÍA FUNCIONAL DE LA CÉLULA

Es esencial el conocimiento básico de la biología celular para comprender cómo funcionan los aparatos y los sistemas orgánicos. Un recurso fundamental para analizar los elementos constitutivos de la célula es el microscopio. El microscopio óptico permite observar estructuras de hasta 0.2 μm, en tanto que el microscopio electrónico hace posible la visualización de estructuras de 0.002 μm. Las dimensiones celulares son bastante variables, pero tal resolución deja ver apropiadamente el modo en que funciona la célula. La disponibilidad de microscopia con fluorescencia, confocal y muchas otras técnicas de microscopia, en conjunción con sondas especiales para la revisión estática y dinámica de estructuras celulares, han ampliado aún más el conocimiento acerca de las estructuras y la función celulares. Avances revolucionarios en la biofísica, la bioquímica y las técnicas de biología molecular han contribuido en gran medida al conocimiento vinculado con la célula.

Es considerable la especialización de las células en varios órganos y ninguna célula puede denominarse "típica" con respecto a la totalidad de las células corporales. Sin embargo, varias estructuras (**organelos**) son comunes a la mayor parte de aquéllas. Estas estructuras se muestran en la **figura 2-1**, muchas de las cuales pueden aislarse por medio de ultracentrifugado combinado con otras técnicas. Cuando las células son objeto de procesos de homogeneización y la suspensión obtenida se centrifuga, los núcleos se sedimentan en pri-

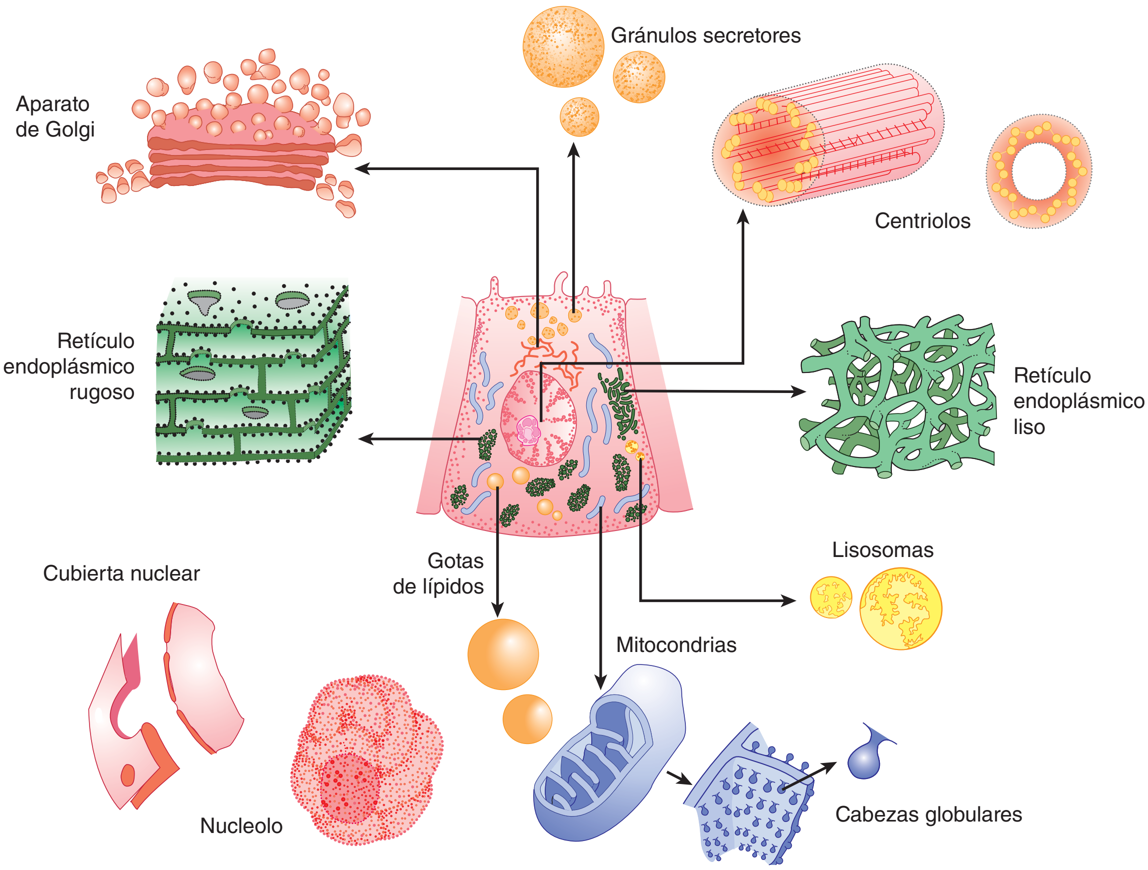


FIGURA 2-1 Diagrama que ilustra una célula hipotética como se observaría con microscopia de luz. Se realizó una ampliación de los organelos individuales para una revisión más cercana. (Adaptada de Bloom and Fawcett. Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. McGraw-Hill, 1998.)

mer lugar, seguidos por las mitocondrias. La centrifugación de alta velocidad que genera fuerzas de 100 000 veces la gravedad o más, hace posible la segmentación de una fracción constituida por gránulos denominados **microsomas**. Esta fracción incluye organelos como **ribosomas** y **peroxisomas**.

MEMBRANAS CELULARES

La membrana que rodea a la célula es una estructura notable. Está constituida por lípidos y proteínas y es semipermeable, lo cual permite el paso de algunas sustancias a través de ella al tiempo que evita el paso de otras. No obstante, su permeabilidad puede variar porque contiene numerosos conductos regulados y otras proteínas de transporte que pueden cambiar la cantidad de sustancias que la atraviesan. En general, se le denomina **membrana plasmática**. El núcleo y otros organelos en la célula están limitados por estructuras membranosas similares.

La estructura química de las membranas y sus propiedades varían de manera considerable de una ubicación a otra, pero comparten algunas características. En general, aquéllas tienen un espesor cercano a 7.5 nm (75 Å). Los principales lípidos son fosfolípidos, como fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. La forma de las moléculas de fosfolípidos refleja sus propiedades de solubilidad: un extremo de la molécula contiene una porción fosfato, la cual es relativamente soluble en agua (polar, **hidrofílica**) y, el otro extremo, es relativamente insoluble en dicha sustancia (no polar, **hidrófoba**). El poseer propiedades hidrofílica e hidrófoba hace de los lípidos moléculas **anfipáticas**. En la membrana, los extremos hidrófilos de las moléculas están expuestos al entorno acuoso que rodea al exterior de las células y el citoplasma acuoso; los extremos hidrófobos se encuentran en contacto con la región interior de la membrana, la cual posee bajo contenido de agua **(fig. 2-2)**. En las células **procariotas** (p. ej., bacterias en las cuales no hay núcleo), las membranas son relativamente simples, mientras que en las células **eucariotas** (que contienen núcleo), las membranas celulares poseen varios glucoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol además de fosfolípidos y fosfatidilcolina.

Diferentes proteínas se encuentran incluidas en la membrana. Se presentan como unidades globulares separadas y muchas pasan a través de la membrana (**proteínas integrales**), en tanto que otras (**proteínas periféricas**) se observan incrustadas dentro y fuera de la membrana (fig. 2-2). La cantidad de proteínas varía de manera significativa con la función de la membrana, pero constituyen hasta casi 50% de la masa de la membrana; es decir, hay aproximadamente una molécula de proteína por 50 moléculas de fosfolípidos, las cuales son mucho más pequeñas. Las proteínas en la membrana tienen diversas funciones. Algunas son **moléculas de adhesión celular** (**CAM**, *cell adhesion molecules*) que fijan la célula con las células vecinas o con la lámina basal. Otras proteínas funcionan como **bombas** que transportan iones de manera activa a través de la membrana. Hay proteínas que actúan como **transportadores** al desplazar sustancias contra su gradiente de concentración mediante difusión facilitada. Otros más son **conductos iónicos**, que cuando se activan, permiten el paso de iones hacia el interior o el exterior de la célula. Más adelante se revisan las funciones de las bombas, los transportadores y los conductos iónicos en el transporte a través de la membrana celular. Otro grupo de proteínas actúa como **receptores**, a los cuales se unen **ligandos** o moléculas mensajeras y que inician cambios fisiológicos en el interior de la célula. Las proteínas también se desempeñan como **enzimas**, al catalizar reacciones en la superficie de la membrana. Más adelante en este capítulo se revisan ejemplos de cada uno de estos grupos.

Las porciones sin carga, hidrófobas, de las proteínas suelen ubicarse en el interior de la membrana, en tanto que aquéllas con carga (hidrófilas) se ubican en la superficie. Las proteínas periféricas se hallan unidas a la superficie de la membrana de varias maneras. Una modalidad habitual es la unión a formas glucosiladas de fosfatidilinositol. Las proteínas sostenidas por estas **anclas de glucosilfosfatidilinositol** (**GPI**) (fig. 2-3) incluyen enzimas, como fosfatasa alcalina, varios antígenos y numerosas moléculas de adhesión, así como tres proteínas que antagonizan la lisis celular por medio del complemento. En seres humanos, se han descrito más de 45 proteínas de superficie celular unidas a glucosilfosfatidilinositol. Otras proteínas se encuentran **combinadas con lípidos**, es decir, tienen lípidos específicos unidos a ellas (fig. 2-3). Las proteínas pueden hallarse **miristoladas**, **palmitoiladas** o **preniladas** (es decir, tienen unidos grupos geranilgeranilo o farnesilo).

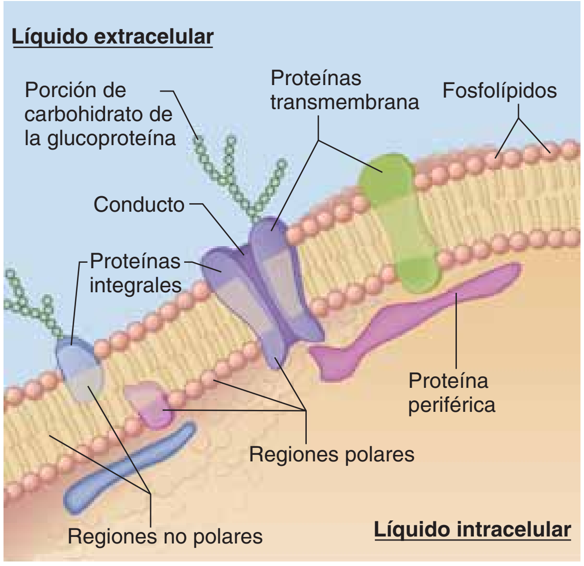

Líquido extracelular
Porción de carbohidrato de la glucoproteína
Proteínas transmembrana
Fosfolípidos
Conducto
Proteínas integrales
Proteína periférica
Regiones polares
Regiones no polares
Líquido intracelular

FIGURA 2-2 Organización de la bicapa de fosfolípidos y de las proteínas relacionadas en una membrana biológica. Cada molécula de fosfolípidos tiene dos cadenas de ácidos grasos (*líneas onduladas*) unidas a un fosfato (*círculos claros*). Las proteínas se muestran como glóbulos coloreados irregulares. Muchas son proteínas integrales, las cuales se extienden hacia la membrana pero se unen proteínas periféricas al interior o al exterior de la membrana (no se muestran). Con fines de claridad, se omitió la representación de las proteínas específicas unidas y del colesterol. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang K: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function,* 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

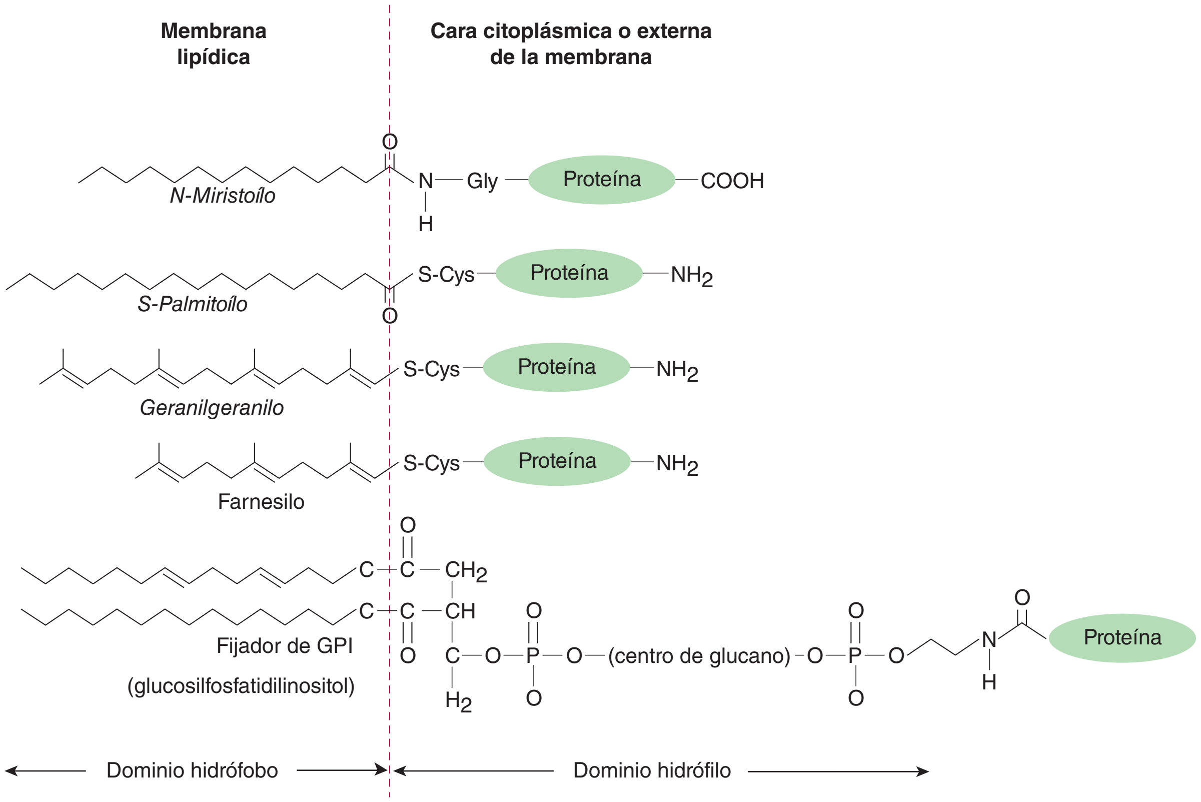

Membrana lipídica
Cara citoplásmica o externa de la membrana
O
N-Miristoílo
N— Gly
H
Proteína
COOH
S-Palmitoílo
S-Cys
NH2
O
Geranilgeranilo
S-Cys
Proteína
NH2
Farnesilo
S-Cys
Proteína
NH2
C
CH2
CH
C
H2
O
P
(centro de glucano)
N
H
Proteína
Fijador de GPI
(glucosilfosfatidilinositol)
Dominio hidrófobo
Dominio hidrófilo

FIGURA 2-3 Enlaces proteínicos con los lípidos de la membrana. Algunos de ellos están unidos por medio de sus extremos amino terminal, otros por los extremos carboxilo. Muchos están fijados por formas glucosiladas de fosfatidilinositol (fijadores de GPI). (Con autorización de Fuller GM, Shields D: *Molecular Basis of Medical Cell Biology*. McGraw-Hill, 1998.)

La estructura proteínica (y el contenido particular de las enzimas) de las membranas biológicas varía de una célula a otra, pero también en la misma célula. Por ejemplo, algunas de las enzimas incrustadas en la membrana celular son diferentes de las que se encuentran en las membranas mitocondriales. En las células epiteliales, las enzimas a la membrana celular sobre la superficie mucosa difieren de las halladas en la membrana celular en los bordes basal y externo de las células; es decir, las células están **polarizadas** y dicha polarización hace posible el transporte a través del epitelio. Las membranas son estructuras dinámicas y sus elementos constitutivos se renuevan en modo constante a diferentes tasas de velocidad. Algunas proteínas están fijas al citoesqueleto, en tanto que otras se desplazan en sentido lateral en la membrana.

Por debajo de la mayor parte de las células, se observa una capa delgada, mal delimitada con algunas fibrillas que, en conjunto, constituyen la **membrana basal** o, de manera más apropiada, la **lámina basal**. Esta última y, de modo más general, la matriz extracelular están constituidas por muchas proteínas que las mantienen unidas, regulan su desarrollo y determinan su crecimiento. Éstas incluyen colágeno, lamininas, fibronectina, tenascina y varios proteoglucanos.

MITOCONDRIAS

Hace más de 1 000 millones de años, las bacterias aerobias fueron incorporadas por células eucariotas y se transformaron en **mitocondrias**, lo cual proporcionó a dichas células la capacidad de sintetizar compuestos de trifosfato de adenosina (ATP) ricos en energía a través de la **fosforilación oxidativa**. La mitocondria desempeña otras funciones, incluida una participación en la regulación de la **apoptosis** (muerte celular programada), pero la función que es más importante es la fosforilación oxidativa. Cada célula eucariota puede tener cientos o miles de mitocondrias. En los mamíferos, casi siempre se les ilustra como organelos con forma cilíndrica (fig. 2-1), pero su conformación quizá sea bastante dinámica. Cada mitocondria consta de membrana externa, espacio intermembranoso, membrana interna, la cual se pliega para formar estructuras con aspecto de anaqueles (**crestas**), así como una matriz central. El complejo enzimático que participa en la fosforilación oxidativa se encuentra alineado sobre las crestas (fig. 2-4).

Concordante con su origen a partir de las bacterias aerobias, las mitocondrias poseen su propio genoma. Hay significativamente menos ácido desoxirribonucleico en el genoma mitocondrial que en el genoma nuclear y 99% de las proteínas en la mitocondria es producto de genes nucleares, pero el DNA mitocondrial es fundamental para la existencia de algunos componentes fundamentales de la vía de la fosforilación oxidativa. De manera específica, el DNA mitocondrial de los seres humanos es una molécula circular de doble tira que contiene casi 16 500 pares de bases (comparada con más de 1 000 millones en el DNA nuclear). Codifica 13 subunidades proteínicas que están relacionadas con proteínas codificadas por genes nucleares para dar origen a cuatro complejos enzimáticos, dos ácidos ribonucleicos ribosómicos y 22 ácidos ribonucleicos de transferencia, los cuales son necesarios para la síntesis proteínica en los ribosomas intramitocondriales.

El complejo enzimático causante de la fosforilación oxidativa ilustra las interacciones entre los productos de los genomas mitocondrial y nuclear. Por ejemplo, el complejo I, deshidrogenasa de dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADH) reducida, está constituido por siete subunidades proteínicas codificadas por el DNA mitocondrial y 39 subunidades codificadas por el DNA nuclear. El origen de las subunidades en los otros complejos se muestra en la figura 2-4. El complejo II (deshidrogenasa de succinato-oxidorreductasa de ubiquinona), el complejo III (oxidorreductasa de ubiquinona-citocromo c) y el complejo IV (oxidasa de citocromo c) actúan con el complejo I, con la coenzima Q y el citocromo c, para convertir los metabolitos a CO_2 y agua. Los complejos I, III y IV bombean protones (H^+) en el espacio intermembranoso durante esta transferencia de electrones. Los protones fluyen siguiendo su gradiente electroquímico a través del complejo V, la sintasa de ATP, la cual aprovecha esta energía para producir ATP.

En el cigoto, las mitocondrias se derivan del óvulo y, por tanto, su herencia es de tipo materno. Esta herencia materna se ha utilizado como un recurso para establecer la vía de evolución de la descendencia. La mitocondria tiene un sistema de reparación de DNA ineficaz y la tasa de mutación para el DNA mitocondrial es de casi 10 veces la tasa para el DNA nuclear. Gran número de enfermedades relativamente poco frecuentes se han rastreado hasta llegar a mutaciones en el DNA mitocondrial. Éstas incluyen la mayor parte de los trastornos hísticos con altas tasas metabólicas en las cuales hay alteraciones en la producción de energía como consecuencia de las anomalías en la generación de ATP, así como otros trastornos (Recuadro clínico 2-1).

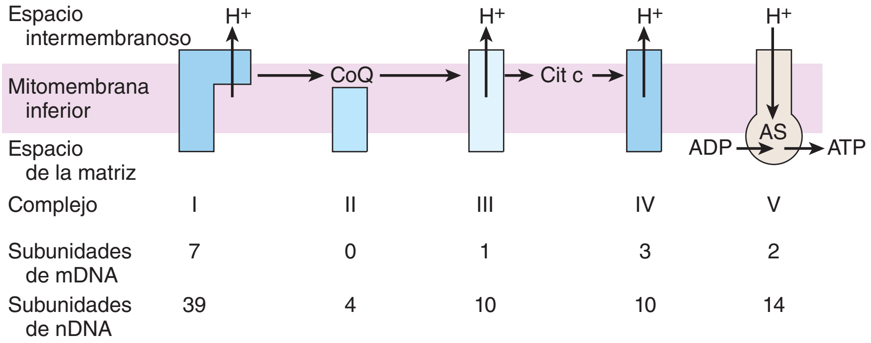


FIGURA 2-4 Componentes de la fosforilación oxidativa en la mitocondria y sus orígenes. Los complejos enzimáticos del I al IV convierten los fragmentos metabólicos de dos carbonos a dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) con bombeo de los protones (H^+) al espacio intermembranoso. Las proteínas difunden de nuevo al espacio de la matriz a través del complejo V, sintasa de ATP (AS), en el cual el difosfato de adenosina (ADP) se convierte en ATP. Los complejos enzimáticos están constituidos por subunidades codificadas por DNA mitocondrial (mDNA) y ácido desoxirribonucleico nuclear (nDNA) y en la figura se muestra la contribución de cada DNA a los complejos.

RECUADRO CLÍNICO 2-1

Enfermedades propias de la mitocondria

Las enfermedades mitocondriales comprenden como mínimo 40 trastornos heterogéneos que se relacionan con un mal funcionamiento mitocondrial. Las enfermedades comentadas surgen después de mutaciones hereditarias o espontáneas en el DNA mitocondrial o nuclear que originan alteraciones funcionales de las proteínas mitocondriales (o RNA). Dependiendo de la célula efectora, de los tejidos afectados o de ambos elementos, entre los síntomas que surgen por las enfermedades de esta categoría están alteraciones del control motor y de la fuerza muscular, trastornos gastrointestinales, alteraciones del desarrollo, diabetes, convulsiones, trastornos visuales o auditivos, acidosis láctica , retraso del crecimiento, susceptibilidad a infecciones o enfermedades de corazón, hígado y vías respiratorias. Se cuenta con datos de isoformas histoespecíficas de proteínas mitocondriales, pero las mutaciones en estas últimas no explican del todo los perfiles extraordinariamente variables, o los sistemas y órganos "específicos" en que aparecen las enfermedades de la mitocondria.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Ante la diversidad de tipos de enfermedades y la importancia global de la mitocondria en la producción de energía no es de sorprender que no se cuente con un método terapéutico para las enfermedades mitocondriales y sólo sea factible el tratamiento sintomático. Por ejemplo, en algunas miopatías mitocondriales (p. ej., enfermedades mitocondriales que se manifiestan en la función neuromuscular), la fisioterapia es útil para ampliar el arco de movimiento de músculos y mejorar la destreza.

LISOSOMAS

En el citoplasma de la célula, se observan estructuras irregulares rodeadas por una membrana. El interior de estas estructuras, denominadas **lisosomas** es más ácido que el resto del citoplasma y el material externo, como las bacterias que sufrieron endocitosis y los componentes celulares desgastados que se digieren dentro de aquéllos. El interior se mantiene con pH ácido por la actividad de la **bomba de protones** o **H^+**, **trifosfatasa de adenosina** (**ATPasa**). Esta proteína integral de membrana utiliza la energía del ATP para desplazar protones del citosol en contra de su gradiente electroquímico y conservar la acidez relativa de los lisosomas, cercana a un pH de 5.0. Los lisosomas pueden contener más de 40 tipos de enzimas hidrolíticas, algunas de las cuales se enumeran en el cuadro 2-1. No es de sorprender que todas estas enzimas sean hidrolasas ácidas, cuya función es mejor en el pH ácido que se encuentra en el compartimiento lisosómico. Ésta quizá sea una característica de seguridad para la célula; si los lisosomas se rompen y liberan su contenido, las enzimas no serían eficaces a un pH citosólico casi neutro (7.2) y, por tanto, no podrían digerir las enzimas citosólicas con las que pudieran tener contacto. Las enfermedades relacionadas con disfunción lisosómica se revisan en el Recuadro clínico 2-2.

CUADRO 2-1 **Algunas de las enzimas que se encuentran en los lisosomas y los componentes celulares que constituyen su sustrato**

Enzima	Sustrato
Ribonucleasa	RNA
Desoxirribonucleasa	DNA
Fosfatasa	Ésteres de fosfato
Glucosidasas	Carbohidratos complejos; glucósidos y polisacáridos
Arilsulfatasas	Ésteres de sulfato
Colagenasas	Colágenas
Catepsinas	Proteínas

RNA, ácido ribonucleico; DNA, ácido desoxirribonucleico.

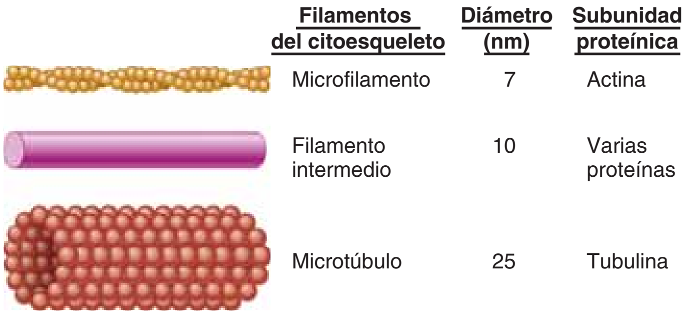
RECUADRO CLÍNICO 2-2

Enfermedades lisosómicas

Al faltar (por mecanismos congénitos) una enzima lisosómica, los lisosomas se ingurgitan con el material que ella normalmente degrada, situación que culmina en alguna de las **enfermedades lisosómicas** (llamadas también por depósito lisosómico). En la actualidad se han identificado más de 50 enfermedades de ese tipo. Por ejemplo, la enfermedad de Fabry es causada por deficiencia de α-galactosidasa; la de Gaucher por deficiencia de la β-galactocerebrosidasa y la de Tay-Sachs, que ocasiona retraso mental y ceguera, es producida por la pérdida de la hexosaminidasa A, enzima lisosómica que cataliza la biodegradación de gangliósidos (derivados de ácidos grasos). Las enfermedades individuales de esta categoría son raras pero son graves y a veces letales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han identificado bastantes trastornos lisosómicos, razón por la cual varían enormemente los tratamientos y no hay "cura" definitiva en el caso de muchas de estas enfermedades. Gran parte de la atención clínica se orienta a atender y corregir síntomas de cada trastorno específico. La reposición enzimática ha sido eficaz en algunas enfermedades de esta categoría, que incluyen las enfermedades de Gaucher y Fabry. Sin embargo, no se ha definido en forma cabal su eficacia a largo plazo y los efectos específicos tisulares de muchos de los tratamientos del tipo mencionado. Otras estrategias incluyen el trasplante de médula ósea o de blastos. Sin embargo, tienen empleo limitado y se necesitan más progresos médicos para combatir en forma plena y tratar este grupo de enfermedades.



Filamentos del citoesqueleto	Diámetro (nm)	Subunidad proteínica
Microfilamento	7	Actina
Filamento intermedio	10	Varias proteínas
Microtúbulo	25	Tubulina

FIGURA 2-5 Elementos del citoesqueleto celular. Las imágenes muestran los principales elementos del citoesqueleto en el lado izquierdo, con las propiedades básicas de estos elementos en las columnas de la derecha. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

PEROXISOMAS

Éstos tienen un diámetro de 0.5 µm, se encuentran rodeados por una membrana y contienen enzimas que pueden producir H_2O_2 (**oxidasas**) o desdoblamiento (**catalasas**). Las proteínas se dirigen al peroxisoma por secuencia de señales única con la ayuda de proteínas chaperonas, las **peroxinas**. La membrana del peroxisoma contiene varias proteínas específicas para peroxisomas que participan en el transporte de sustancias hacia el interior y el exterior de la matriz del peroxisoma. La matriz contiene más de 40 enzimas que trabajan en conjunto con las que se encuentran fuera del peroxisoma con la función de catalizar diversas reacciones anabólicas y catabólicas (p. ej., desdoblamiento de lípidos). Los peroxisomas pueden formarse por la gemación del retículo endoplásmico o mediante división. Varios compuestos sintéticos en apariencia originan proliferación de los peroxisomas al actuar sobre los receptores en el núcleo celular. Estos **receptores activados de la proliferación del peroxisoma** (**PPAR**) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Cuando se activan, se unen al ácido desoxirribonucleico y generan cambios en la producción de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). Los efectos conocidos de los receptores activados de la proliferación del peroxisoma son amplios y pueden afectar la mayor parte de los tejidos y los órganos.

CITOESQUELETO

Todas las células tienen un **citoesqueleto**, un sistema de fibras que mantiene la estructura de la célula al tiempo que hace posible cambiar su forma, así como el movimiento. El citoesqueleto está constituido sobre todo por **microtúbulos**, **filamentos intermedios** y por **microfilamentos** (fig. 2-5), junto con proteínas que los anclan y los conservan unidos. Además, las proteínas y los organelos se desplazan a lo largo de microtúbulos y microfilamentos de una a otra parte de la célula, impulsados por motores moleculares.

Los **microtúbulos** (figs. 2-5 y 2-6) son estructuras largas, huecas, con paredes de 5 nm que rodean a una cavidad de 15 nm de diámetro. Están constituidos por dos subunidades de proteínas globulares: tubulina α y β. Una tercera subunidad, tubulina γ, se relaciona con la producción de microtúbulos por los centrosomas. Las subunidades α y β forman heterodímeros que se agregan para constituir tubos largos formados por anillos apilados y cada anillo, por lo regular, contiene 13 subunidades. Los túbulos interactúan con GTP para facilitar su formación. Tal vez se añadan subunidades de microtúbulos en ambos extremos, pero aquéllos son polares y el ensamblaje predomina en el extremo positivo, mientras que en el extremo negativo es preponderante el desacoplamiento. Ambos procesos aparecen de manera simultánea *in vitro*. El crecimiento de los microtúbulos es sensible a la temperatura (se favorece el desacoplamiento en situaciones de temperaturas bajas) y está supeditado al control de diversos factores celulares que pueden interactuar de manera directa con los microtúbulos en la célula.

Por el ensamblaje y el desacoplamiento constantes, los microtúbulos son porciones dinámicas del esqueleto celular. Éstos proporcionan la guía sobre la cual moléculas diferentes desplazan vesículas, organelos, gránulos secretores y mitocondrias de una parte de la célula a otra. Asimismo, forman los husos sobre los que se desplazan los cromosomas durante la mitosis. La carga puede ser transportada en ambos sentidos a lo largo de los microtúbulos.

Hay fármacos disponibles que alteran la función celular mediante la interacción con los microtúbulos. Se evita el ensamblaje de estos últimos por medio de la actividad de la colchicina y la vinblas-

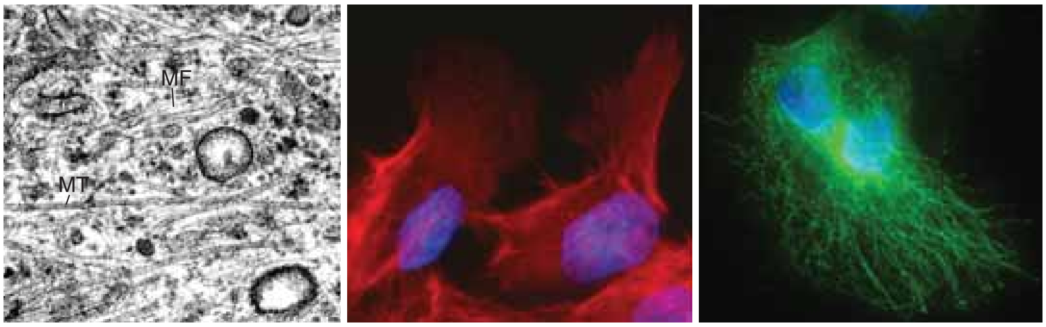


FIGURA 2-6 Microfilamentos y microtúbulos. La micrografía electrónica (***izquierda***) del citoplasma de un fibroblasto muestra filamentos de actina (MF) y microtúbulos (MT). Micrografía de fluorescencia de las células del epitelio respiratorio que muestran microfilamentos de actina teñidos con faloidina (***imagen central***) y microtúbulos que se observan por medio de anticuerpos contra tubulina β (***derecha***). Ambas micrografías de fluorescencia fueron coloreadas, además, con colorante de Hoechst (*azul*) para visualizar el núcleo. Nótense las diferencias en la estructura del citoesqueleto. (*Panel izquierdo*; cortesía de E Katchburian.)

tina. El **paclitaxel** es un fármaco antineoplásico que se une a los microtúbulos y los torna estables, de modo que los organelos no puedan desplazarse; no se forman los husos mitóticos y las células mueren.

Los **filamentos intermedios** (fig. 2-5) tienen 8 a 14 nm de diámetro y están constituidos por varias subunidades. Algunos de estos filamentos conectan la membrana nuclear con la membrana celular. Forman un andamiaje flexible para la célula y ayudan en la resistencia a la presión externa. En su ausencia, la célula se rompe con mayor facilidad y cuando son anormales en seres humanos, con frecuencia aparecen ampollas en la piel. Las proteínas que forman filamentos intermedios son específicas para el tipo celular y, por tanto, de manera habitual se emplean como marcadores celulares. Por ejemplo, la vimentina es un filamento intermedio importante en los fibroblastos, en tanto que la citoqueratina se expresa en las células epiteliales.

Los **microfilamentos** (figs. 2-5 y 2-6) son fibras sólidas largas con diámetro de 4 a 6 nm y que están constituidos por **actina**. Aunque esta última se vincula más a menudo con la contracción muscular, ella está presente en todos los tipos de células. Es la proteína más abundante en las células de mamíferos, conformando en ocasiones hasta 15% de las proteínas totales en la célula. Su estructura está muy conservada; por ejemplo, 88% de la secuencia de aminoácidos en la actina de levaduras y conejos es idéntica. Los filamentos de actina se polimerizan y despolimerizan *in vivo* y con frecuencia se ha observado polimerización en un extremo del filamento en tanto ocurre despolimerización en el otro extremo. El término **filamentos** (**F**) **de actina** se refiere a los microfilamentos intactos, en tanto que el término **actina globular** (**G**) denomina a las subunidades de actina no polimerizada. Las fibras de actina F se unen a varias partes del citoesqueleto y pueden interactuar de modo directo o indirecto con proteínas unidas a la membrana. Dichas fibras alcanzan las puntas de las microvellosidades sobre las células epiteliales de la mucosa intestinal. También hay abundantes lamelipodios que las células exteriorizan cuando se desplazan sobre superficies. Los filamentos de actina interactúan con los receptores de integrina y forman **complejos de adhesión focal**, que actúan como puntos de atracción con la superficie sobre la cual la célula se impulsa. Además, algunos motores moleculares utilizan microfilamentos como puntos de apoyo.

MOTORES MOLECULARES

Los motores moleculares que mueven proteínas, organelos y otras estructuras celulares (los cuales en conjunto se denominan “carga”) hacia todas las partes de la célula comprenden las ATPasas de 100 a 500 kDa. Éstas se unen a su carga en un extremo de la molécula y a microtúbulos o a polímeros de actina en el otro extremo, que con frecuencia se refieren como “cabeza”. Convierten la energía del ATP en movimiento a lo largo del citoesqueleto, transportando su carga con ellos. Hay tres superfamilias de motores moleculares: **cinesinas**, **dineínas** y **miosina**. Los ejemplos de proteínas individuales de cada superfamilia se muestran en la **figura 2-7**. Es importante notar que hay una variación amplia entre los miembros de la superfamilia, lo cual hace posible la especialización de la función (p. ej., elección de la carga, tipo de filamento del citoesqueleto, dirección del movimiento o combinaciones de estas funciones).

La forma convencional de la **cinesina** corresponde a una molécula de doble cabeza que tiende a desplazar su carga hacia el “extremo positivo” de los microtúbulos. Un extremo se une al microtúbulo y más tarde dobla su cuello, mientras otra cabeza se balancea hacia adelante y se une, con lo cual genera un movimiento casi continuo. Algunas cinesinas se relacionan con la mitosis y la meiosis; otras realizan diferentes funciones, que incluyen, en algunos casos, el desplazamiento de la carga al “extremo negativo” de los microtúbulos. Las **dineínas** poseen dos cabezas, con sus cuellos embebidos en un complejo de proteínas. Las **dineínas citoplásmicas** tienen una función similar a la de la cinesina convencional, excepto que tienden a desplazar las partículas y las membranas hacia el extremo negativo de los microtúbulos. Las múltiples formas de **miosina** en el organismo se dividen en 18 clases. Las cabezas de las moléculas de miosina se unen a la actina y producen movimiento por curvado de sus regiones del cuello (miosina II) o se desplaza a lo largo de los microfilamentos, una cabeza después de otra (miosina V). De este modo, ellas

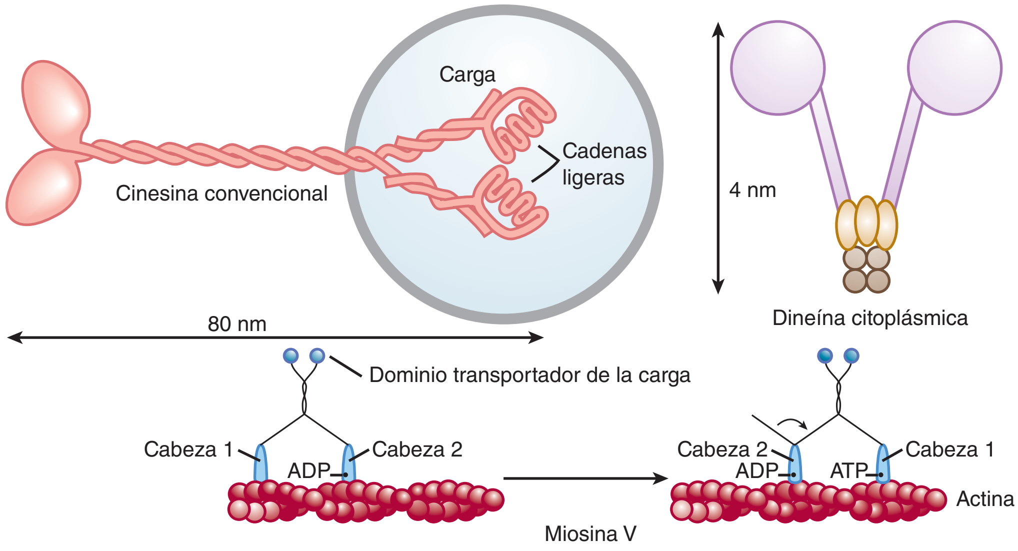


FIGURA 2-7 **Tres ejemplos de motores moleculares.** Las cinesinas convencionales se observan unidas a la carga, en este caso un organelo unido a la membrana. También se muestra la forma en que la miosina V “se desplaza” a lo largo del microtúbulo. Obsérvese que la cabeza de los motores hidrolizan trifosfato de adenosina (ATP) y utiliza la energía para producir el movimiento. ADP, bifosfato de adenosina.

realizan funciones tan diversas como la contracción muscular y la migración celular.

CENTROSOMAS

En el citoplasma de células animales eucariotas, cerca del núcleo se encuentra el **centrosoma**, el cual está constituido por dos **centriolos** y **material pericentriolar** amorfo circundante. Los centriolos son cilindros cortos dispuestos de modo tal que forman ángulos rectos uno respecto del otro. Los microtúbulos transcurren en sentido longitudinal en grupos de tres en las paredes de cada centriolo (fig. 2-1). Ninguno de estos tripletes se halla espaciado a intervalos regulares alrededor de la circunferencia.

Los centrosomas son **centros organizadores de microtúbulos** (**MTOC**) que contienen tubulina γ en el material pericentriolar. Cuando una célula se divide, los centrosomas se duplican a sí mismos y los pares se separan hacia los polos del huso mitótico; aquéllos son estructuras que permiten supervisar las etapas de la división celular. En las células multinucleadas, se encuentra un centrosoma cerca de cada núcleo.

CILIOS

Los **cilios** son proyecciones celulares especializadas utilizadas por los microorganismos unicelulares para impulsarse a través de líquido y por organismos multicelulares, para mover el moco y otras sustancias sobre la superficie de los epitelios. Como aspecto adicional, prácticamente todas las células del organismo humano contienen un cilio primario que nace de la superficie y que tiene como función servir como organelo sensitivo que recibe señales mecánicas y químicas de otras células y del entorno. Desde el punto de vista funcional, los cilios son indistintos de los flagelos de los espermatozoides eucariotas. En el interior del cilio, se observa un **axonema** que incluye una disposición singular de nueve dobletes de microtúbulos externos y de dos microtúbulos internos (disposición “9 + 2”). A lo largo de este citoesqueleto, se encuentra **dineína axonémica**. Las interacciones coordinadas entre timina y microtúbulos en el interior del axonema constituyen la base para el movimiento ciliar y de los espermatozoides. En la base del axonema, en su interior, se halla el **cuerpo basal**. Éste posee nueve tripletes de microtúbulos circunferenciales, similares a un centriolo y hay indicios de que los cuerpos basales y los centriolos se convierten uno en otro. Al haber disfunción de los cilios aparecen enfermedades y trastornos de diversa índole (Recuadro clínico 2-3).

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las células se unen a la lámina basal y una con otra por acción de las **moléculas de adhesión celular** (**CAM**), las cuales son parte prominente de las conexiones intercelulares descritas más adelante. Estas proteínas de adhesión han llamado poderosamente la atención en años recientes por su estructura singular y las funciones de señalización de gran importancia en el desarrollo embrionario, así como en la formación del sistema nervioso y otros tejidos, al conservar unidos los tejidos en los adultos, en estados de inflamación y cicatrización de heridas y en las metástasis tumorales. Muchas moléculas de adhesión celular atraviesan la membrana celular y se anclan al citoesqueleto en el interior de la célula. Algunas se unen a moléculas similares que se encuentran en otras células (unión homofílica), en tanto otras se vinculan con moléculas diferentes (unión heterófila). Muchas se unen a **lamininas**, una familia de moléculas con forma de cruz y múltiples dominios de receptor en la matriz extracelular.

RECUADRO CLÍNICO 2-3

Enfermedades de origen ciliar

El término **discinesia ciliar primaria** se usa para señalar a un grupo de enfermedades hereditarias que limitan la estructura, la función o ambas, de los cilios. Desde hace mucho se han identificado los trastornos que se originan de disfunción ciliar, en las vías respiratorias; las alteraciones de la función mencionada en dichos órganos lentifican el mecanismo de limpieza ascendente mucociliar y originan obstrucción de las vías respiratorias y una mayor frecuencia de infecciones. Se sabe con detalle que la disregulación de la función ciliar de los espermatozoides origina la pérdida de su motilidad y con ello infertilidad. Se ha demostrado que los defectos en la función o estructura de los cilios primarios trascienden en la función de muy diversos órganos o tejidos. Como cabría esperar, las enfermedades en cuestión tienen un cuadro inicial muy heterogéneo y ello se debe en gran parte a los tejidos afectados; comprenden retraso mental, ceguera retiniana, obesidad, nefropatía poliquística, fibrosis hepática, ataxia y algunas formas de cáncer.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intensidad de los trastornos de origen ciliar varía ampliamente , lo que también ocurre con los tratamientos orientados a órganos individuales. Las medidas para tratar la discinesia ciliar en las vías respiratorias se orientan a conservar estas últimas con libre tránsito y sin infecciones. Las medidas incluyen el lavado y aspiración sistemática de cavidades sinusales y conductos auditivos y el uso irrestricto de antibióticos. También se usan comúnmente otros esquemas que impiden la obstrucción de las vías respiratorias (como broncodilatadores, mucolíticos y corticoesteroides).

La nomenclatura de las moléculas de adhesión celular es un tanto complicada, en parte porque es un campo de rápido crecimiento y por el uso amplio de acrónimos, al igual que en otras áreas de la biología moderna. Sin embargo, las moléculas de adhesión celular pueden dividirse en cuatro familias amplias: 1) **integrinas**, heterodímeros unidos a varios receptores; 2) moléculas de adhesión de la **superfamilia IgG** de las inmunoglobulinas; 3) **caderinas**, moléculas dependientes de Ca^{2+} que median la adhesión celular por reacciones hemofílicas, y 4) **selectinas**, las cuales muestran dominios similares a los de la lectina, que se fijan a los carbohidratos. Las funciones específicas de algunas de estas moléculas se revisan en otros capítulos.

Las moléculas de adhesión celular fijan células con otras células vecinas y también transmiten señales hacia el interior y el exterior de la célula. Por ejemplo, las células que pierden su contacto con la matriz extracelular a través de las integrinas, poseen una tasa más alta de apoptosis en comparación con las células que se hallan fijas; las interacciones entre las integrinas y el citoesqueleto participan en el movimiento celular.

CONEXIONES INTERCELULARES

En general, las uniones intercelulares formadas entre las células en los tejidos pueden dividirse en dos grupos: uniones que fijan células entre sí y con los tejidos circundantes y uniones que permiten la transferencia de iones y otras moléculas de una célula a otra. Los tipos de uniones que mantienen juntas a las células y proporcionan fuerza y estabilidad a éstas incluyen las **uniones estrechas**, también conocida como **zónula de oclusión** (fig. 2-8). El **desmosoma** y la **zónula de adherencia** también ayudan a conservar las células unidas; en cambio, el **hemidesmosoma** y las **adherencias focales** unen a las células con sus láminas basales. Las **uniones intercelulares comunicantes** forman un "conducto" citoplásmico para la difusión de las moléculas pequeñas (menores de 1 000 Da) entre dos células vecinas.

Por lo regular, las uniones estrechas se hallan rodeadas por bordes apicales de células en epitelios, como la mucosa intestinal, las paredes de los túbulos renales y el plexo coroideo. Tales uniones son importantes para la función de barrera endotelial, las cuales están constituidas por crestas que se adhieren con fuerza en la unión celular, con lo cual casi obliteran el espacio entre las células. Hay tres familias principales de proteínas transmembrana que contribuyen a las uniones estrechas: **ocludina**, **moléculas de adhesión de la unión** (**JAM**) y **claudinas**, así como varias proteínas más que interactúan en el lado del citosol. Las uniones estrechas permiten el paso de algunos iones y solutos entre células adyacentes (**vía paracelular**) y el grado de la "fuga" varía según sea la parte de la proteína que participe en la formación de la unión estrecha. El flujo extracelular de iones y solutos a través del epitelio en estas uniones constituye una parte significativa del flujo total de iones y solutos. Además, las uniones estrechas evitan el movimiento de proteínas en el plano de la membrana, lo cual ayuda a preservar la distribución diferente de los transportadores y los conductos, en las membranas celulares apical y basolateral que hacen posible el transporte a través del epitelio.

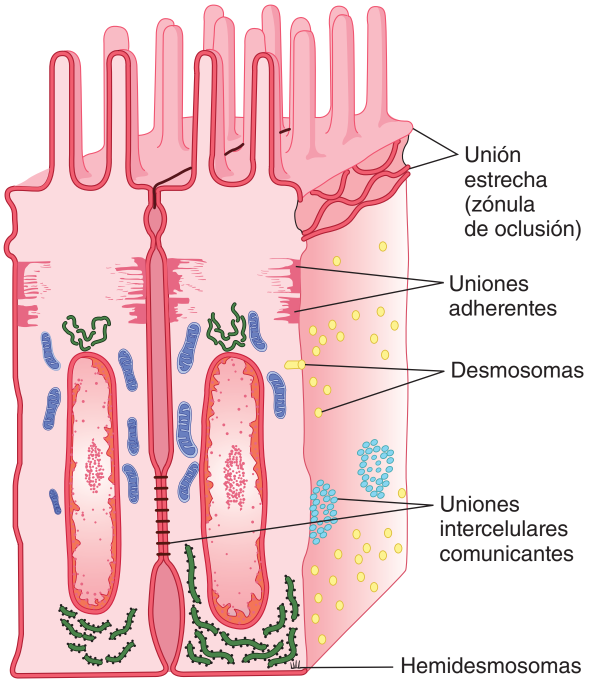

Unión estrecha (zónula de oclusión)
Uniones adherentes
Desmosomas
Uniones intercelulares comunicantes
Hemidesmosomas

FIGURA 2-8 Uniones intracelulares en la mucosa del intestino delgado. Se muestran las uniones estrechas (zónula de oclusión), uniones adherentes, desmosomas, uniones intercelulares comunicantes y hemidesmosomas en sus posiciones relativas en una célula epitelial polarizada.

En las células epiteliales, cada zónula adherente suele ser una estructura continua en el lado basal de la zónula de oclusión y éste es el principal sitio de unión de los microfilamentos intracelulares; la zónula adherente contiene caderinas.

Los desmosomas corresponden a placas que se caracterizan por aposición estrecha de las membranas de dos células adyacentes. Unidos al área engrosada en cada célula, se encuentran los filamentos intermedios, algunos de los cuales transcurren en dirección paralela con la membrana y otros tienen una disposición radial, alejándose de ella. Entre los engrosamientos de la membrana, el espacio intercelular contiene material filamentoso que incluye caderinas y porciones extracelulares de otras proteínas transmembrana.

Los hemidesmosomas presentan un aspecto similar a una placa de adhesión que une a las células con la lámina basal subyacente y que están conectados con los filamentos intermedios intracelulares. Sin embargo, contienen integrinas más que caderinas. La adhesión focal también une las células a sus láminas basales. Como se mencionó, son estructuras lábiles relacionadas con filamentos de actina en el interior de la célula y que desempeñan una función muy importante en el movimiento celular.

UNIONES INTERCELULARES COMUNICANTES

En éstas, el espacio intercelular se reduce de 25 a 3 nm y a cada lado de la membrana se encuentran elementos denominados **conexonas** (fig. 2-9). Cada conexona está constituida hasta por seis subunidades proteínicas denominadas **conexinas**, las cuales rodean un conducto que, una vez que se halla recubierto con la conexona correspondiente en la célula adyacente, permite que las sustancias pasen entre las células sin ponerse en contacto con el líquido extracelular. El diámetro del conducto suele ser de 2 nm, lo cual hace posible el paso de iones, carbohidratos, aminoácidos y otros solutos con pesos moleculares hasta de 1 000 Da. Las uniones estrechas favorecen la propagación rápida de la actividad eléctrica de una célula a otra, así como el intercambio de varios mensajeros químicos. Sin embargo, las uniones intercelulares comunicantes no son conductos pasivos, inespecíficos. Al menos 20 genes diferentes codifican conexinas en seres humanos y la mutación en tales genes conduce a enfermedades muy selectivas en cuanto a los tejidos afectados y el tipo de comunicación generado entre las células (Recuadro clínico 2-4). Los experimentos en ratones con deleción de una conexina particular mediante manipulación génica o sustitución con una conexina diferente, confirman que las subunidades particulares de las conexinas que participan en la producción de conexonas, determinan su permeabilidad y selectividad. Es importante destacar que las conexonas también sirven de conducto para el paso regulado de moléculas pequeñas entre el citoplasma y el líquido extracelular. Tal desplazamiento permite que surjan vías adicionales de señales entre las células y el tejido en ambos sentidos.

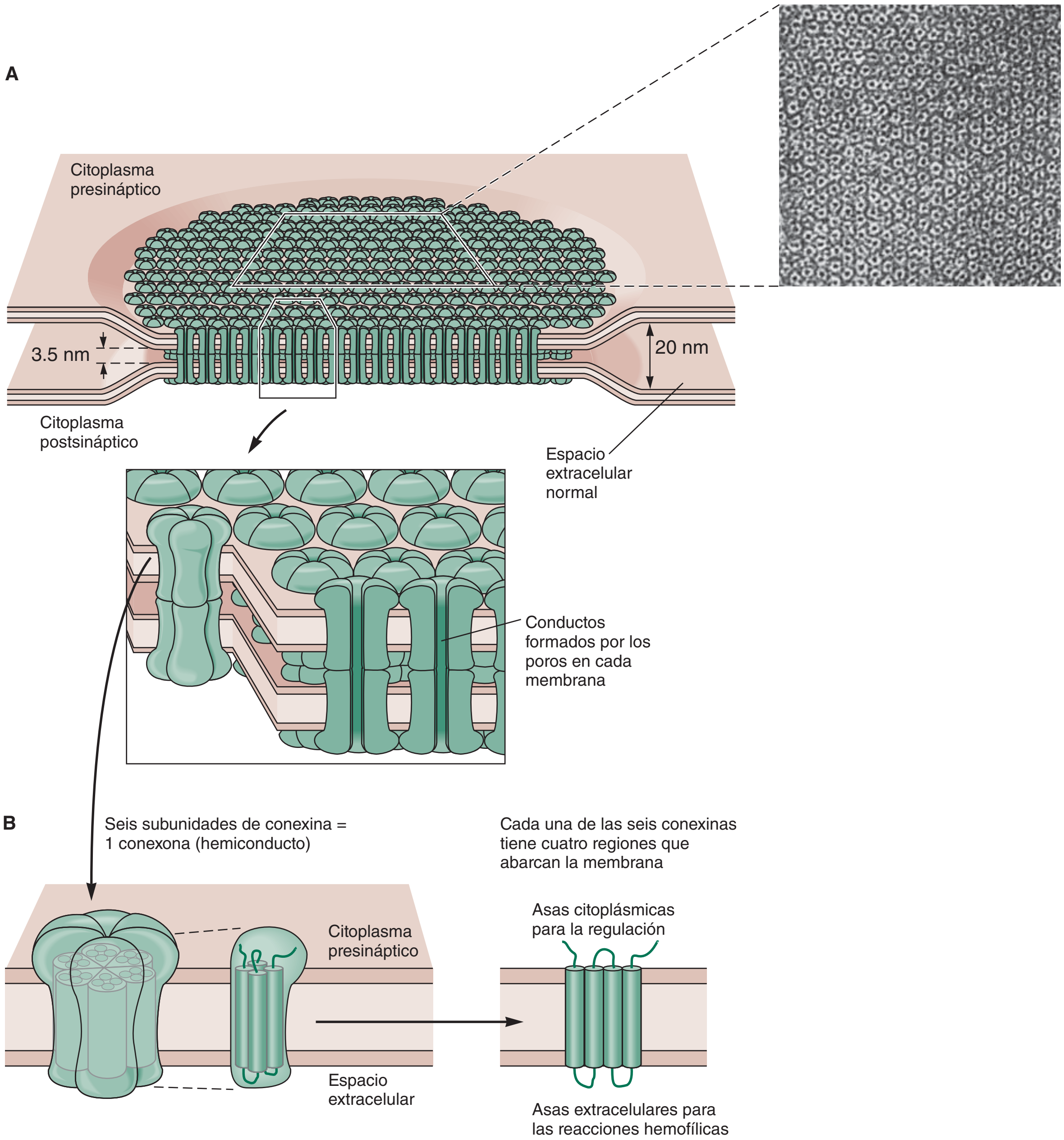

A
Citoplasma presináptico
3.5 nm
20 nm
Citoplasma postsináptico
Espacio extracelular normal
Conductos formados por los poros en cada membrana
B
Seis subunidades de conexina = 1 conexona (hemiconducto)
Cada una de las seis conexinas tiene cuatro regiones que abarcan la membrana
Citoplasma presináptico
Espacio extracelular
Asas citoplásmicas para la regulación
Asas extracelulares para las reacciones hemofílicas

FIGURA 2-9 Uniones intercelulares comunicantes que vinculan al citoplasma de dos células. A) se muestra una placa de uniones intercelulares comunicantes o varias uniones intercomunicantes individuales que forman poros entre las células, lo cual permite la transferencia de moléculas pequeñas. En el recuadro, se observa una micrografía electrónica de hígado de rata (N. Gilula). **B)** Ilustración topográfica de las conexonas individuales y las correspondientes seis unidades de proteína conexina que atraviesan la membrana. Obsérvese que cada conexina cruza la membrana en cuatro ocasiones. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

NÚCLEO Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS

En toda célula eucariota con capacidad para dividirse, se observa un núcleo. El núcleo está constituido en gran medida por **cromosomas**, estructuras que se encuentran en el interior del núcleo y que portan la información genética completa para todas las especies herederas, así como las características individuales del animal. Con la excepción de las células germinativas, los cromosomas se presentan en pares, originalmente uno proveniente de cada padre. Cada cromosoma está constituido por una molécula gigante de **ácido desoxirribonucleico** (**DNA**). Una tira de este último tiene ~2 m de longitud, pero se acomoda en el núcleo gracias a los plegamientos a intervalos alrededor de un centro de proteínas de histona para dar origen a un **nucleosoma**. Hay casi 25 millones de nucleosomas en cada núcleo. La estructura de los cromosomas se ha vinculado con "un collar de cuentas". Las cuentas son los nucleosomas y el DNA entre ellas es la cuerda. La totalidad del complejo de DNA y las proteínas se denomina **cromatina**. Durante la división celular, el enrollamiento en las histonas se hace más laxo, tal vez por acetilación de las histonas y se tornan visibles los pares de

RECUADRO CLÍNICO 2-4

Participación de las conexinas en las enfermedades

En años recientes han aumentado exponencialmente los datos de las funciones *in vivo* de las conexinas, producto de investigaciones hechas en ratones con genes desactivados y el análisis de mutaciones en las conexinas de seres humanos. Los genes desactivados de ratones señalaron que las deleciones de la conexina ocasionaban defectos electrofisiológicos en el corazón y la predisposición a que se produjera la muerte repentina de origen cardiaco, esterilidad de la mujer, desarrollo anormal óseo, crecimiento anormal del hígado, cataratas, anacusia y otras anormalidades más. Los datos obtenidos de los estudios en cuestión y otros más han permitido identificar algunas mutaciones de conexinas que, según expertos, son las que explican casi 20 enfermedades diferentes de humanos, comprenden algunas dermatosis como el síndrome de Clouston [un defecto en la conexina 30 (Cx30)] y la eritroqueratodermia variable (Cx30.3 y Cx31); la sordera hereditaria (Cx26, Cx30 y Cx31); predisposición a la epilepsia mioclónica (Cx36), predisposición a la arterioesclerosis (Cx37); cataratas (Cx46 y Cx50); fibrilación auricular idiopática (Cx40) y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al X (Cx32). Un aspecto interesante es que cada uno de los tejidos "generadores" de las enfermedades contiene otras conexinas que no compensan del todo la pérdida de las indispensables en el desarrollo y génesis de enfermedades. Un terreno de investigación acelerada es el que intenta esclarecer la forma en que conexinas individuales alteran la fisiología celular para contribuir a la aparición de las enfermedades de humanos mencionadas y otras más.

cromosomas, pero entre las divisiones celulares sólo se observa cromatina agrupada en el núcleo. La unidad final de herencia corresponde a los **genes** en los cromosomas. Como se revisó en el capítulo 1, cada gen es una porción de molécula del ácido desoxirribonucleico.

El núcleo de la mayor parte de las células contiene un **nucleolo** (fig. 2-1), una acumulación de gránulos ricos en **ácido ribonucleico** (**RNA**). En algunas células, el núcleo contiene varias de estas estructuras. El nucleolo es más prominente y numeroso en las células en crecimiento. Aquél es sitio de síntesis de ribosomas, las estructuras en el citoplasma en las cuales se sintetizan las proteínas.

El interior del núcleo tiene un esqueleto de filamentos finos que se encuentran unidos a la **membrana nuclear** o **envoltura** (fig. 2-1), la cual rodea el núcleo. Ésta es una membrana doble y los espacios entre los pliegues se denominan **cisternas perinucleares**. La membrana es permeable sólo a las moléculas pequeñas. No obstante, contiene **complejos de poros nucleares**. Cada complejo tiene ocho repeticiones simétricas y está constituido por casi 100 proteínas organizadas para formar un conducto a través del cual ocurre el transporte de proteínas y de RNA mensajero. Se conocen muchas vías de transporte e innumerables proteínas participan en ellas, entre otras las **importinas** y **exportinas**, que se han identificado y definido. Gran parte de la investigación presente se centra en el transporte hacia el interior y el exterior del núcleo y, en un futuro cercano, se logrará una mejor comprensión de este proceso.

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

El **retículo endoplásmico** es una serie compleja de túbulos en el citoplasma de la célula (figs. 2-1; 2-10 y 2-11). La extremidad interna de su membrana tiene continuidad con un segmento de la membrana nuclear, tal manera que, en efecto, esta parte de la membrana nuclear es una cisterna de retículo endoplásmico. Las paredes tubulares se encuentran constituidas por membrana. En el **retículo endoplásmico rugoso** o **granuloso**, los ribosomas se hallan unidos al extremo citoplásmico de la membrana, en tanto el **retículo endoplásmico liso** o **agranular** carece de ribosomas. En el citoplasma, se observan ribosomas libres. El retículo endoplásmico rugoso participa en la síntesis

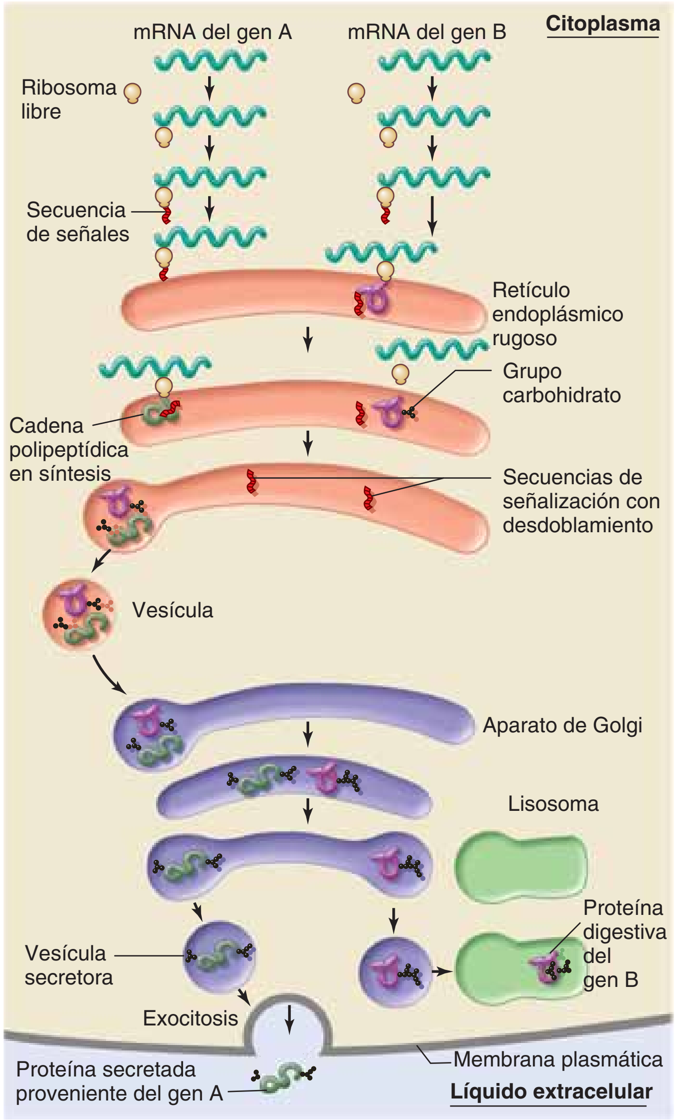


FIGURA 2-10 Retículo endoplásmico rugoso y traducción de proteínas. El ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y los ribosomas se ponen en contacto en el citosol para la traducción. Las proteínas que tienen los péptidos de señalización apropiados inician la traducción y más tarde se vinculan en el retículo endoplásmico (ER) para completar la producción. Los ribosomas son los que dan el aspecto "rugoso" al retículo endoplásmico. (Reproducida con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

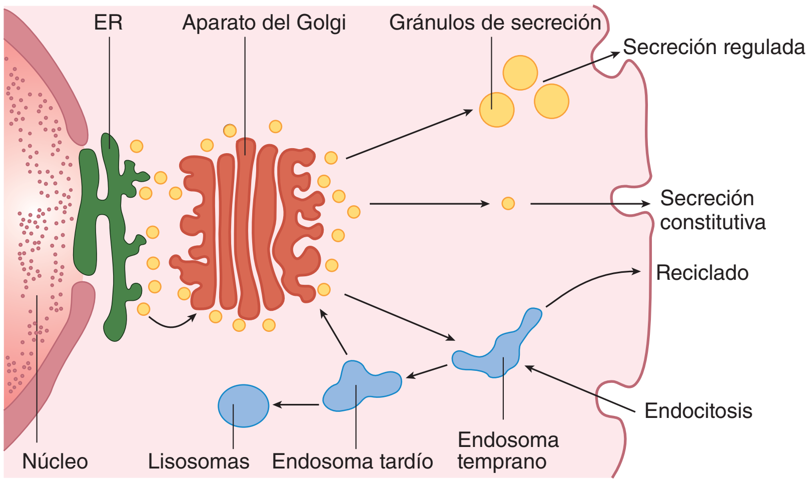


FIGURA 2-11 **Estructuras celulares que participan en el procesamiento de proteínas.** Véase el texto para obtener detalles. ER, retículo endoplásmico.

de proteínas y en el plegamiento inicial de cadenas polipeptídicas mediante la formación de puentes de disulfuro. El retículo endoplásmico liso es el sitio de síntesis de esteroides en las células que producen dichas hormonas y corresponde al lugar donde ocurre la desintoxicación en algunas células. El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico modificado el cual desempeña una función importante en los músculos estriado y cardiaco. En particular, el retículo endoplásmico o sarcoplásmico puede secuestrar iones de Ca^{2+} y permite la liberación de moléculas de señalización en el citosol.

RIBOSOMAS

Estas estructuras en las células eucariotas miden casi 22 × 32 nm. Los ribosomas están formados por una subunidad grande y una pequeña, las cuales, con base en la tasa de sedimentación durante la ultracentrifugación, reciben el nombre de subunidades 60S y 40S. Los ribosomas son estructuras complejas que contienen muchas proteínas diferentes y al menos tres RNA ribosómicos. Son sitios de síntesis proteínica. Los ribosomas que se unen al retículo endoplásmico sintetizan todas las proteínas transmembrana, la mayoría de las proteínas secretadas y casi todas las proteínas que se almacenan en el aparato de Golgi, lisosomas y endosomas. Estas proteínas casi siempre tienen una **señal peptídica** hidrófoba en un extremo (fig. 2-10). Las cadenas polipeptídicas que forman estas proteínas son exteriorizadas hacia el retículo endoplásmico. Los ribosomas libres sintetizan proteínas citoplásmicas, como la hemoglobina y las proteínas halladas en los peroxisomas y las mitocondrias.

APARATO DE GOLGI Y DESPLAZAMIENTO DE VESÍCULAS

El aparato de Golgi es un cúmulo de cavidades (cisternas) rodeadas por membrana, dispuestas de manera similar a una pila de monedas (fig. 2-1). Todas las células eucariotas cuentan con uno o más aparatos de Golgi, casi siempre cerca del núcleo. Gran parte de la organización del aparato de Golgi se dirige a la glucosilación apropiada de proteínas y lípidos. Se conocen más de 200 enzimas que funcionan para añadir, retirar o modificar carbohidratos de las proteínas y los lípidos en el aparato de Golgi.

Este último es una estructura polarizada, con lados *cis* y *trans* (figs. 2-1; 2-10; 2-11). Las vesículas membranosas contienen proteínas de síntesis reciente, originadas en el retículo endoplásmico rugoso y se fusionan con las cisternas en el lado *cis* del aparato. Las proteínas pasan a través de otras vesículas hacia la cisterna media y, por último, hacia el lado *trans*, de donde pasan hacia el citoplasma. Del lado *trans* del aparato de Golgi, las vesículas son transportadas hacia los lisosomas y hacia el exterior de la célula a través de vías constitutivas y no constitutivas; en ambos métodos, participa la **exocitosis**. Por el contrario, las vesículas son captadas de la membrana celular por **endocitosis** y pasan a los endosomas, donde son recicladas.

El tránsito vesicular en el aparato de Golgi y entre otros compartimientos membranosos en la célula, es regulado por una combinación de mecanismos comunes junto con procesos especiales que determinan en qué parte de la célula se ubicarán. Una característica prominente es la participación de un grupo de proteínas reguladoras controladas por la unión a ATP o difosfato de guanosina (GDP) (**proteínas G pequeñas**) relacionadas con el ensamblaje y la liberación. Una segunda característica prominente es la presencia de proteínas denominadas SNARE (por el factor soluble de unión al receptor sensible a *N*-etilmaleimida). Los v-SNARE (por **v**esícula) sobre la membrana circular interactúan de manera similar a una "llave y su cerradura" con los t-SNARE (por la primera letra en inglés de "***t**arget*" ["blanco"]). Las vesículas individuales también contienen proteínas o lípidos estructurales en su membrana, las cuales ayudan a dirigir los compartimientos membranosos específicos (p. ej., aparato de Golgi, membrana celular).

CONTROL DE CALIDAD

El proceso que participa en la síntesis, plegamiento y migración de proteínas a diversas partes de la célula es tan complejo, que sorprende la ausencia de más errores y anomalías. Este proceso funciona tan bien por los mecanismos que participan en el "control de calidad" en cada nivel. El DNA dañado se detecta y repara, o bien, se omite su traducción. Asimismo, se verifican diversos RNA durante el proceso de traducción. Por último, cuando una cadena proteínica se encuentra en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, se detectan y desdoblan las proteínas anómalas en los lisosomas y los proteosomas. El resultado neto es una precisión notable en la producción de proteínas necesarias para la función corporal normal.

APOPTOSIS

Además de la división y el crecimiento bajo control genético, las células pueden morir y ser absorbidas también bajo dicho control. Este proceso se denomina **muerte celular programada** o **apoptosis** (del griego, *apo* "a partir de" más *ptosis* "caída"). Es posible llamarlo "suicidio celular" en el sentido que los propios genes de la célula tienen una participación activa en su desaparición. Debe diferenciarse de la necrosis ("destrucción celular"), en la cual se destruyen células sanas por medio de procesos externos, como la inflamación.

La apoptosis es un proceso muy frecuente durante el desarrollo y en la edad adulta. En el sistema nervioso central se generan grandes cantidades de neuronas, las cuales más tarde mueren durante el proceso de remodelación que ocurre en el curso del desarrollo y la formación de sinapsis. En el sistema inmunitario, la apoptosis elimina clonas inapropiadas de las células inmunitarias y participa en los efectos líticos de los glucocorticoides en los linfocitos. La apoptosis es un factor de importancia en procesos como la eliminación de membranas interdigitales en la vida fetal y la regresión de sistemas de conductos a lo largo del desarrollo sexual en el feto. En adultos, participa en el desprendimiento cíclico del endometrio que produce la menstruación. En el epitelio, las células que pierden sus conexiones con la lámina basal y las células vecinas sufren apoptosis. Esto explica la muerte de los enterocitos, los cuales se desprenden de las puntas de las vellosidades intestinales. Tal vez ocurra apoptosis anómala en las enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas, así como en el cáncer. Es de interés que la apoptosis se presente en invertebrados, lo cual incluye nematodos e insectos. No obstante, sus mecanismos moleculares son mucho más complejos que en los vertebrados.

Una vía final común para que ocurra la apoptosis es la activación de las **caspasas**, un grupo de proteasas de cisteína. A la fecha, se han identificado muchas de éstas en mamíferos; en seres humanos, se han encontrado 11. Tales caspasas se observan en las células en forma de proenzimas inactivas, hasta que son activadas por la maquinaria celular. El resultado neto es la fragmentación de ácido desoxirribonucleico, condensación citoplásmica y de la cromatina y, por último, formación de vesículas en la membrana, con destrucción celular y eliminación de los restos celulares por los fagocitos **(véase Recuadro clínico 2-5)**.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Hay varios mecanismos de transporte a través de las membranas celulares. Las vías primarias incluyen exocitosis, endocitosis, movimiento por los conductos iónicos y transportes activos primario y secundario. Cada uno de éstos se describe a continuación.

RECUADRO CLÍNICO 2-5

Medicina molecular

Las bases fundamentales de aspectos moleculares de la genética, la regulación de la expresión génica y la síntesis de proteína han brindado frutos en la medicina clínica a una tasa acelerada.

Uno de los primeros logros fue la comprensión de los mecanismos por los cuales los antibióticos ejercen sus efectos. Casi todos actúan al inhibir la síntesis de proteínas en uno de los pasos descritos con anterioridad. Los antivirales actúan de una manera similar; por ejemplo, el aciclovir y ganciclovir actúan al inhibir la polimerasa de ácido desoxirribonucleico. Algunos de estos fármacos llevan a cabo sus efectos principales en bacterias, en tanto otros inhiben la síntesis de proteínas en las células de otros animales, lo cual abarca a los mamíferos. Esto hace de los antibióticos un método de gran importancia para la investigación y el tratamiento de las infecciones.

Se han identificado anomalías genéticas aisladas que causan más de 600 enfermedades en seres humanos. Muchos de esos trastornos son poco habituales; en cambio, otros son más frecuentes y algunos generan padecimientos graves y, a veces, letales. Ejemplos de éstos comprenden la regulación defectuosa de los conductos de iones cloro en la fibrosis quística y las **repeticiones inestables de trinucleótidos** en varias partes del genoma que causan la enfermedad de Huntington, síndrome de cromosoma X frágil y otros trastornos neurológicos. Las anomalías en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial también generan enfermedades en seres humanos, como neuropatía óptica hereditaria de Leber y algunas modalidades de miocardiopatía. No es de sorprender que los aspectos genéticos del cáncer probablemente reciban mayor atención a la fecha. Algunos tumores son originados por **oncogenes**, genes que portan las células con cáncer y que causan la aparición de sus efectos malignos. Estos genes se derivan de mutaciones somáticas de **protooncogenes** con relación estrecha, los cuales corresponden a genes normales que controlan el crecimiento. Se han descrito más de 100 oncogenes. Otro grupo de genes produce proteínas que suprimen los tumores y se han descrito más de 10 de estos **genes de supresión tumoral**. El más estudiado es el gen p53 en el cromosoma humano 17. La proteína de p53 es creada por un gen que desencadena la apoptosis. También constituye un factor de transcripción nuclear que parece incrementar la producción de proteínas de 21 kDa que bloquean dos enzimas del ciclo celular, lo cual hace más lento el ciclo y propicia la reparación de las mutaciones y de otras anomalías en el ácido desoxirribonucleico. El gen p53 se encuentra mutado hasta en 50% de los cánceres de seres humanos, con la generación de proteínas p53 que no reducen la velocidad del ciclo celular y hacen posible la persistencia de otras mutaciones en el ácido desoxirribonucleico. Las mutaciones acumuladas finalmente causan cáncer.

EXOCITOSIS

Las vesículas que contienen material para eliminar al exterior son conducidas a la membrana celular (fig. 2-11), donde se unen de una manera similar a la descrita en el tránsito vesicular entre el aparato de Golgi a través de los mecanismos v-SNARE/t-SNARE. El área de fusión se rompe, se vierte el contenido de la vesícula hacia el exterior y se deja intacta la membrana celular. Este proceso es la **exocitosis** dependiente de Ca^{2+} (fig. 2-12).

Obsérvese que la secreción a partir de la célula ocurre por dos vías (fig. 2-11). En la **vía no constitutiva**, las proteínas provenientes del aparato de Golgi al inicio son introducidas en gránulos de secreción, donde sucede el procesamiento de prohormonas a hormonas maduras antes de la exocitosis. El otro camino, la **vía constitutiva**, abarca el transporte rápido de proteínas a la membrana celular en la modalidad de vesículas, con poco o ningún procesamiento o almacenamiento. En ocasiones, la vía no constitutiva se conoce como **vía regulada**, pero este término es confuso porque la eliminación hacia el exterior de proteínas por la vía constitutiva también se encuentra regulada.

ENDOCITOSIS

Ésta es el proceso inverso a la exocitosis. Hay varios tipos de endocitosis que reciben su nombre con base en el tamaño de las partículas ingeridas, así como por las necesidades reguladoras para un proceso en particular. Dichos tipos incluyen **fagocitosis**, **pinocitosis**, **endocitosis mediada por clatrina**, **captación dependiente de caveolas** y **endocitosis no relacionada con clatrina-caveolas**.

La **fagocitosis** ("comer células") es el proceso por el cual las bacterias, el tejido muerto o el material microscópico son englobados por células, como los leucocitos polimorfonucleares de la sangre. El material hace contacto con la membrana celular, la cual sufre invaginación. El sitio de invaginación se estrecha, dejando el material englobado en una vacuola rodeada por membrana y con la membrana celular intacta. La **pinocitosis** es un proceso similar en el cual las vesículas son de tamaño mucho menor y las sustancias ingeridas se encuentran en solución. La pequeña porción de la membrana que participa en el proceso no debe malinterpretarse, porque una célula que lleva a cabo pinocitosis activa (p. ej., macrófagos) puede ingerir el equivalente a la totalidad de su membrana celular en sólo una hora.

La **endocitosis mediada por clatrina** se observa en indentaciones de la membrana en sitios donde se acumula **clatrina**. Esta última es una molécula trirradiada con una región central (fig. 2-13). Conforme progresa la endocitosis, las moléculas de clatrina forman una disposición geométrica que rodea la vesícula endocítica. En el cuello de la vesícula, participa la proteína transportadora de GTP **dinamina**, ya sea de manera directa o indirecta, para cerrar la vesícula. Una vez que ésta se ha formado por completo, la clatrina se desprende y se recicla para la formación de otra vesícula. Las vesículas se fusionan y acumulan su contenido en un **endosoma temprano** (fig. 2-11). A partir del endosoma temprano, puede constituirse una nueva vesícula y regresar a la membrana celular. El endosoma temprano tam-

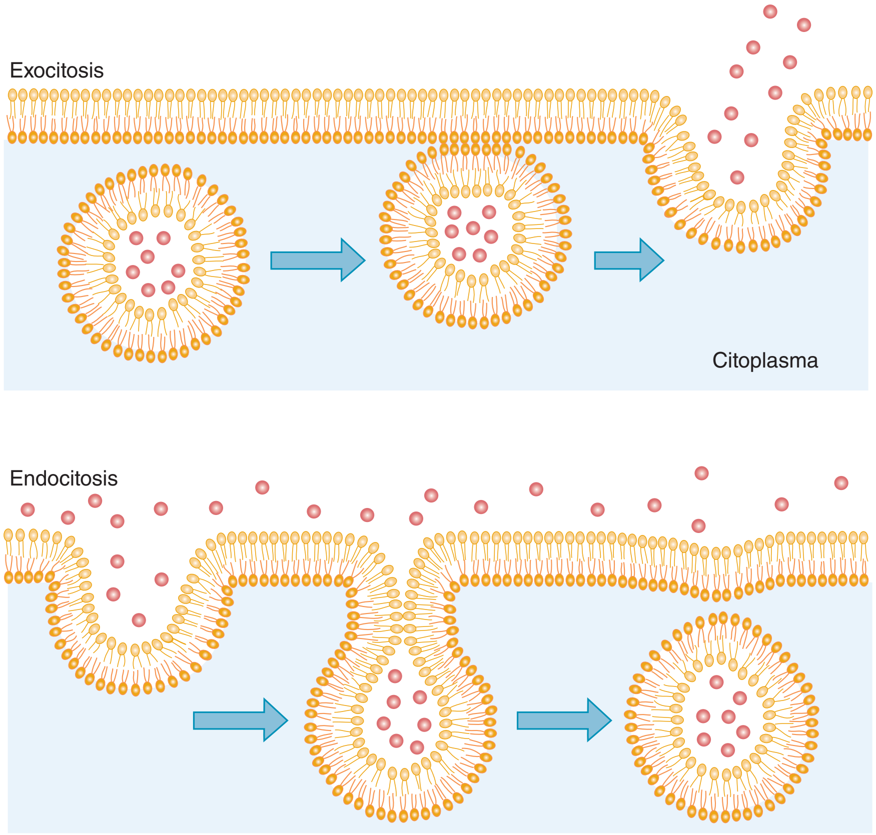


FIGURA 2-12 Exocitosis y endocitosis. Obsérvese que en la exocitosis el lado citoplásmico de las dos membranas se fusiona, en tanto en la endocitosis se fusionan los lados no citoplásmicos.

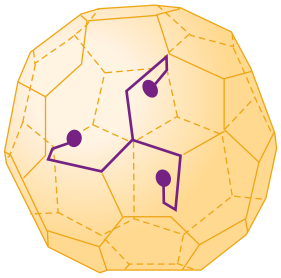


FIGURA 2-13 Molécula de clatrina en la superficie de una vesícula endocítica. Obsérvese la forma característica trirradiada y el hecho de que en combinación con las otras moléculas de clatrina se forma una red de sostén para la vesícula.

bién puede transformarse en un **endosoma tardío** y fusionarse con un lisosoma (fig. 2-11), en el cual el contenido pasa por la digestión mediante las proteasas lisosómicas. La endocitosis mediada por clatrina es la causa de la internalización de muchos receptores y ligandos unidos a la misma, lo que incluye, por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso y las lipoproteínas de baja densidad. Este proceso también desempeña una función importante en la sinapsis.

Es evidente que la exocitosis aumenta la cantidad total de membrana que rodea a la célula y si la membrana no se eliminara en otra parte a un ritmo equivalente, la célula crecería. Sin embargo, el retiro de membrana ocurre por endocitosis, y este acoplamiento de exocitosis-endocitosis mantiene la dimensión normal de la superficie celular.

DOMINIOS LIPÍDICOS Y CAVEOLAS

Algunas áreas de la membrana celular son especialmente ricas en colesterol y esfingolípidos y se les ha denominado **dominios lipídicos**. Dichos dominios tal vez sean precursores de las depresiones de la membrana con forma de matraz denominadas **caveolas** cuando sus paredes se infiltran con una proteína denominada **caveolina** muy similar a la clatrina. Existe un debate considerable con respecto a las funciones de los dominios lipídicos y de las caveolas y hay pruebas que participan en la regulación del colesterol y en la transcitosis. No obstante, es claro que el colesterol puede interactuar de manera directa con la caveolina, al limitar de manera eficaz la capacidad de la proteína para desplazarse sobre la membrana. La internalización por medio de caveolas implica la unión de la carga a la caveolina y su regulación por la dinamina. Las caveolas son prominentes en las células endoteliales, donde colaboran en la captación de nutrientes a partir de la sangre.

CUBIERTAS Y TRANSPORTE DE VESÍCULAS

Al parecer las vesículas que participan en el transporte tienen una cubierta proteínica. En seres humanos, se han identificado 50 complejos de subunidades de cubiertas. Las vesículas que transportan proteínas desde la región *trans* del aparato de Golgi hacia los lisosomas tienen una cubierta de clatrina de **proteína de ensamblaje 1** (**AP-1**) y las vesículas endocíticas que transportan hacia los endosomas tienen una cubierta de clatrina AP-2. Las vesículas que transportan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi tienen cubiertas proteínicas I y II (COPI y COPII). Algunas secuencias de aminoácidos o los grupos unidos en las proteínas de transporte se dirigen a las proteínas de ubicaciones particulares. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos asparagina-prolina-cualquier aminoácido-tirosina dirige el transporte desde la superficie celular hacia los endosomas y conduce los grupos de manosa-6-fosfato del aparato de Golgi a los receptores de manosa-6-fosfato (MPR) en los lisosomas.

Varias proteínas G pequeñas de la familia Rab son de especial importancia en el tránsito vesicular. Parecen guiar y facilitar la unión ordenada de estas vesículas. Para ilustrar la complejidad de la dirección del tránsito vesicular, los seres humanos tienen 60 proteínas Rab y 35 proteínas de factor soluble de unión al receptor sensible a *N*-etilmaleimida.

PERMEABILIDAD DE MEMBRANA Y PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE MEMBRANA

Una técnica importante que ha permitido avances notables en el conocimiento con respecto a las proteínas de transporte es el **pinzamiento zonal de membrana**. Se coloca una micropipeta en la membrana de una célula y se forma un sello estrecho con la membrana. La placa de esta última bajo la punta de la pipeta casi siempre contiene unas cuantas proteínas transportadoras; esto hace posible su estudio biofísico detallado (fig. 2-14). La célula puede dejarse intacta (**pinzamiento zonal de membrana unido a la célula**). Otro método consiste en producir la introducción de un segmento de membrana de la célula en una pipeta, con lo cual se genera una **inversión**. Una tercera alternativa es aplicar presión negativa a una porción de la membrana con la micropipeta aún unida al resto de la membrana celular, lo que da acceso directo al interior de la célula (**registros con célula intacta**).

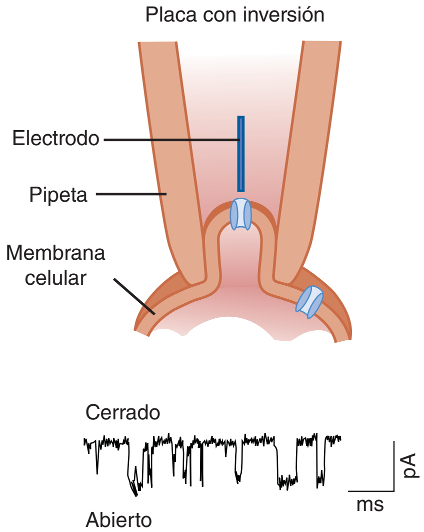


FIGURA 2-14 Pinzamiento zonal de membrana para investigar el transporte. En un experimento de pinzamiento zonal de membrana, se coloca con gran cuidado una pequeña pipeta para hacer un sello con una porción de la membrana celular. Esta pipeta lleva un electrodo sumergido en una solución apropiada, la cual permite el registro de los cambios eléctricos a través de cualquier poro en la membrana (se muestra abajo). Se ilustra el método de "inversión", por la orientación de la membrana con respecto al electrodo. Otras configuraciones incluyen la unión a la célula, a la totalidad de la célula y con placa separada. (Modificada de Ackerman MJ, Clapham DE: Ion channels: Basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575.)

Las moléculas pequeñas, no polares (incluidos O_2 y N_2) y las moléculas polares pequeñas sin carga, como CO_2, difunden a través de las membranas lipídicas de las células. No obstante, las membranas tienen permeabilidad muy limitada a otras sustancias. En lugar de eso, atraviesan las membranas por endocitosis y exocitosis y por la actividad de **proteínas transportadoras** muy específicas, las cuales corresponden a proteínas transmembrana que forman conductos iónicos o que transportan sustancias, como glucosa, urea y aminoácidos. La permeabilidad limitada aplica incluso al agua, en cuyo caso la simple difusión ocurre a través de diversos conductos acuosos en el cuerpo (**acuaporinas**). Como referencia, en el cuadro 2-2 se resumen los tamaños de los iones y de otras sustancias de importancia biológica.

Algunas proteínas transportadoras son **conductos iónicos** acuosos, aunque muchas tienen características especiales que las hacen selectivas para una sustancia dada, como Ca^{2+} o, como en las acuaporinas, el agua. Estas proteínas que abarcan la totalidad de la membrana (o conjuntos de proteínas) tienen poros estrechamente regulados que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a cambios locales (fig. 2-15). Algunos están regulados por alteraciones en el potencial de membrana (**controlados por voltaje**), en tanto que otros se abren o cierran en respuesta a ligandos (**controlados por ligando**). El ligando a menudo es externo (p. ej., un neurotransmisor u hormonas). Sin embargo, también puede ser interno; Ca^{2+} intracelular, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), lípidos o una proteína G generada en células que pueden unirse de manera directa a los conductos y activarlos. Algunos de éstos se abren por distensión mecánica y tales conductos sensibles a las fuerzas mecánicas desempeñan una función importante en el movimiento celular.

Otras proteínas son **transportadoras**, las cuales se unen a iones y a otras moléculas que después modifican su configuración al desplazarse entre el lado vinculado a un lado de la membrana celular hasta el otro extremo. Las moléculas se mueven de áreas con alta concentración a regiones con baja concentración (siguiendo su **gradiente químico**) y los cationes se desplazan a las regiones con carga negativa, en tanto los aniones se desplazan a las zonas con carga positiva (siguiendo su **gradiente eléctrico**). Cuando una proteína transportadora desplaza sustancias en la dirección de sus gradientes químicos o eléctricos, no se necesita el consumo de energía y el proceso se denomina **difusión facilitada**. Un ejemplo clásico es el transporte de la glucosa por el transportador de dicho carbohidrato, el cual desplaza la glucosa siguiendo su gradiente de concentración desde el líquido extracelular al citoplasma de la célula. Otros transportadores acarrean sustancias contra sus gradientes químico y eléctrico. Esta

CUADRO 2-2 Tamaño de los iones hidratados y de otras sustancias de interés biológico

Sustancia	Peso atómico o molecular	Radio (nm)
Cl^-	35	0.12
K^+	39	0.12
H_2O	18	0.12
Ca^{2+}	40	0.15
Na^+	23	0.18
Urea	60	0.23
Li^+	7	0.24
Glucosa	180	0.38
Sacarosa	342	0.48
Inulina	5 000	0.75
Albúmina	69 000	7.50

Tomado de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption.* American Gastroenterological Association, 1976.

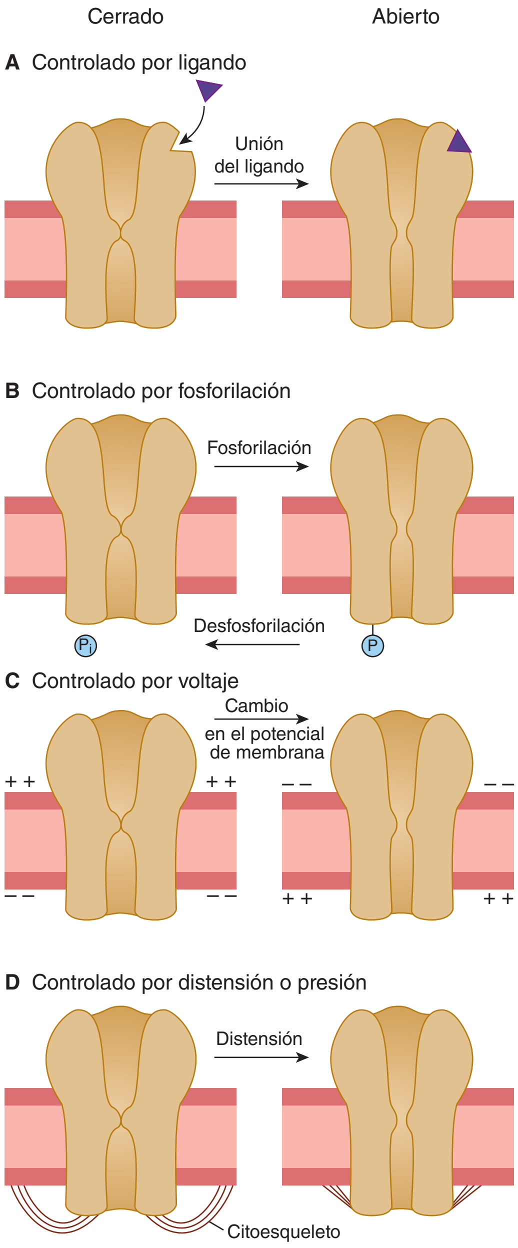


FIGURA 2-15 Regulación de los conductos iónicos. Se muestran diferentes tipos de control para estos conductos. **A)** Los conductos controlados por ligando se abren en respuesta a la unión con un ligando. **B)** La fosforilación o desfosforilación de proteínas regula la abertura y el cierre de algunos conductos iónicos. **C)** Los cambios en el potencial de membrana alteran la abertura de los conductos. **D)** La distensión mecánica de la membrana produce abertura de los conductos. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

modalidad de transporte necesita energía y se denomina **transporte activo**. En las células animales, tal energía es proporcionada casi de modo exclusivo por la hidrólisis de ATP. Por tanto, no es de sorprender que muchas moléculas transportadoras sean ATPasas, enzimas que catalizan la hidrólisis del ATP. Una de estas ATPasas es la **sodio-potasio trifosfatasa de adenosina** (**Na**, **K-ATPasa**) también conocida como **bomba de sodio-potasio**. Asimismo, hay trifosfatasa de adenosina en la mucosa gástrica y en los túbulos renales. La trifosfatasa de adenosina de iones calcio extrae dichos iones de las células. Las ATPasas de protones tornan ácidos muchos organelos intracelulares, lo cual incluye partes del aparato de Golgi y los lisosomas.

Algunas proteínas transportadoras se denominan **transportadores simples** porque sólo transportan una sustancia; en cambio, otras se denominan **transportadores paralelos** porque su transporte precisa de la unión de más de una sustancia para que la proteína transportadora y las sustancias sean conducidas a través de la membrana en conjunto. Un ejemplo es el transporte simultáneo en la mucosa intestinal por difusión facilitada de sodio y glucosa por las células de la mucosa. Otros transportadores se denominan **antiparalelos** porque intercambian una sustancia por otra.

CONDUCTOS IÓNICOS

Hay conductos iónicos específicos para potasio, sodio, calcio y cloro, así como conductos que no son selectivos para cationes o aniones. Cada tipo de conducto se encuentra en múltiples formas con diversas propiedades. La mayor parte está constituida por subunidades idénticas o muy similares. En la figura 2-16 se muestra la estructura de múltiples unidades de varios tipos de conductos en un diagrama que representa un corte transversal.

Casi todos los conductos de potasio son tetrámeros, con cada una de las cuatro subunidades, formando una parte del poro a través del cual pasan los iones de potasio. El análisis estructural de los conductos de este elemento controlados por voltaje en bacterias indica que cada una de las cuatro subunidades tiene una extensión con forma de pala que contiene cuatro cargas. Cuando el conducto se cierra, las extensiones se encuentran cerca del interior de la célula con carga negativa. Cuando se reduce el potencial de membrana, las "palas" que contienen la carga se doblan a través de la membrana hacia su superficie exterior, lo cual propicia la abertura del conducto. Este conducto bacteriano de potasio es muy similar a los conductos de potasio controlados por voltaje en diversas especies, incluidos los mamíferos. En el conducto iónico de acetilcolina y en otros conductos para cationes controlados por ligando o conductos aniónicos, el poro está formado por cinco subunidades. Los miembros de la familia ClC de los conductos de cloro son dímeros, pero tienen dos poros, uno en cada subunidad. Por último, las acuaporinas son tetrámeros, con un poro de agua en cada una de las subunidades. En fecha reciente, se han clonado varios conductos iónicos con actividad enzimática intrínseca. Se han descrito más de 30 diferentes conductos controlados por voltaje o regulados por nucleótidos cíclicos de iones de sodio y potasio de este tipo. En la figura 2-17 se muestra una representación esquemática representativa de los conductos de iones de sodio, calcio y potasio.

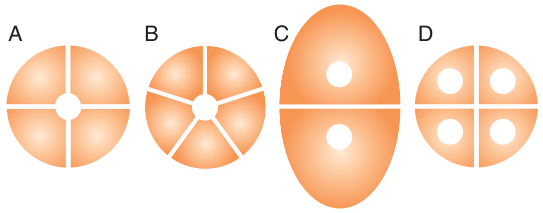


FIGURA 2-16 Diferentes modalidades en las cuales los conductos iónicos forman poros. Muchos conductos de iones potasio (K^+) son de tetrámeros (**A**) y cada subunidad de proteína forma una porción del conducto. En los conductos catiónicos y aniónicos controlados por ligando (**B**), como el receptor de acetilcolina, cinco subunidades idénticas o muy similares forman el conducto. Los conductos de iones cloro (Cl^-) de la familia ClC son dímeros (**C**), con un poro intracelular en cada subunidad. Las acuaporinas forman los conductos de agua (**D**) y son tetrámeros con un conducto intracelular en cada subunidad.
(Reproducida con autorización de Jentsch TJ: Chloride channels are different. Nature 2002;415:276.)

Se encontró otra familia de conductos de iones de sodio con diferente estructura en la membrana apical de las células epiteliales en riñones, colon, pulmones y cerebro. Los **conductos epiteliales de sodio** (**ENaC**) están constituidos por tres subunidades codificadas a su vez por tres genes diferentes. Cada una de las subunidades probablemente abarca la membrana en dos ocasiones y los extremos amino terminal y carboxilo terminal se encuentran en el interior de la célula. La subunidad α transporta iones sodio, en tanto las subunidades β y γ no lo hacen. No obstante, la adición de dichas subunidades aumenta el transporte de iones sodio a través de la subunidad α y casi siempre se les denomina **conductos de iones sodio susceptibles de inhibición por amilorida**. Los conductos epiteliales de sodio en el riñón desempeñan una función importante en la regulación del volumen de líquido extracelular por la aldosterona. Los ratones con bloqueo génico de los conductos epiteliales de sodio nacen con vida, pero fallecen con rapidez porque no pueden desplazar iones sodio y agua fuera de sus pulmones.

Los seres humanos tienen varios tipos de conductos de iones cloro. Los conductos diméricos ClC se encuentran en plantas, bacterias y animales y existen nueve genes diferentes para ClC en seres humanos. Otros conductos para los iones cloro poseen la misma forma pentamérica, como el receptor de acetilcolina; los ejemplos incluyen el ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$) y los receptores de glicina en el sistema nervioso central (SNC). El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que en el caso de la fibrosis quística sufre mutación, es también un conducto de iones cloro. Las mutaciones de conductos iónicos causan diversas **conductopatías**, las cuales son enfermedades que afectan sobre todo los tejidos muscular y cerebral y producen parálisis episódica o crisis convulsivas pero también se han observado en tejidos no excitables (Recuadro clínico 2-6).

Na, K-ATPasa

Como se mencionó antes, esta trifosfatasa cataliza la hidrólisis de ATP a difosfato de adenosina (ADP) y utiliza la energía para desplazar tres iones de sodio hacia el exterior de la célula e introducir dos iones potasio a ésta por cada molécula de ATP hidrolizada. Esta es una **bomba electrógena** que desplaza tres cargas positivas fuera de la célula por cada dos que mueve al interior y, por tanto, se dice que tiene una **tasa de acoplamiento** de 3:2. Se encuentra en todas las partes del cuerpo; su actividad es inhibida por la ouabaína y los glucósidos digitálicos relacionados que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Es un heterodímero constituido por una subunidad α con un peso molecular de casi 100 000 y una subunidad β con peso

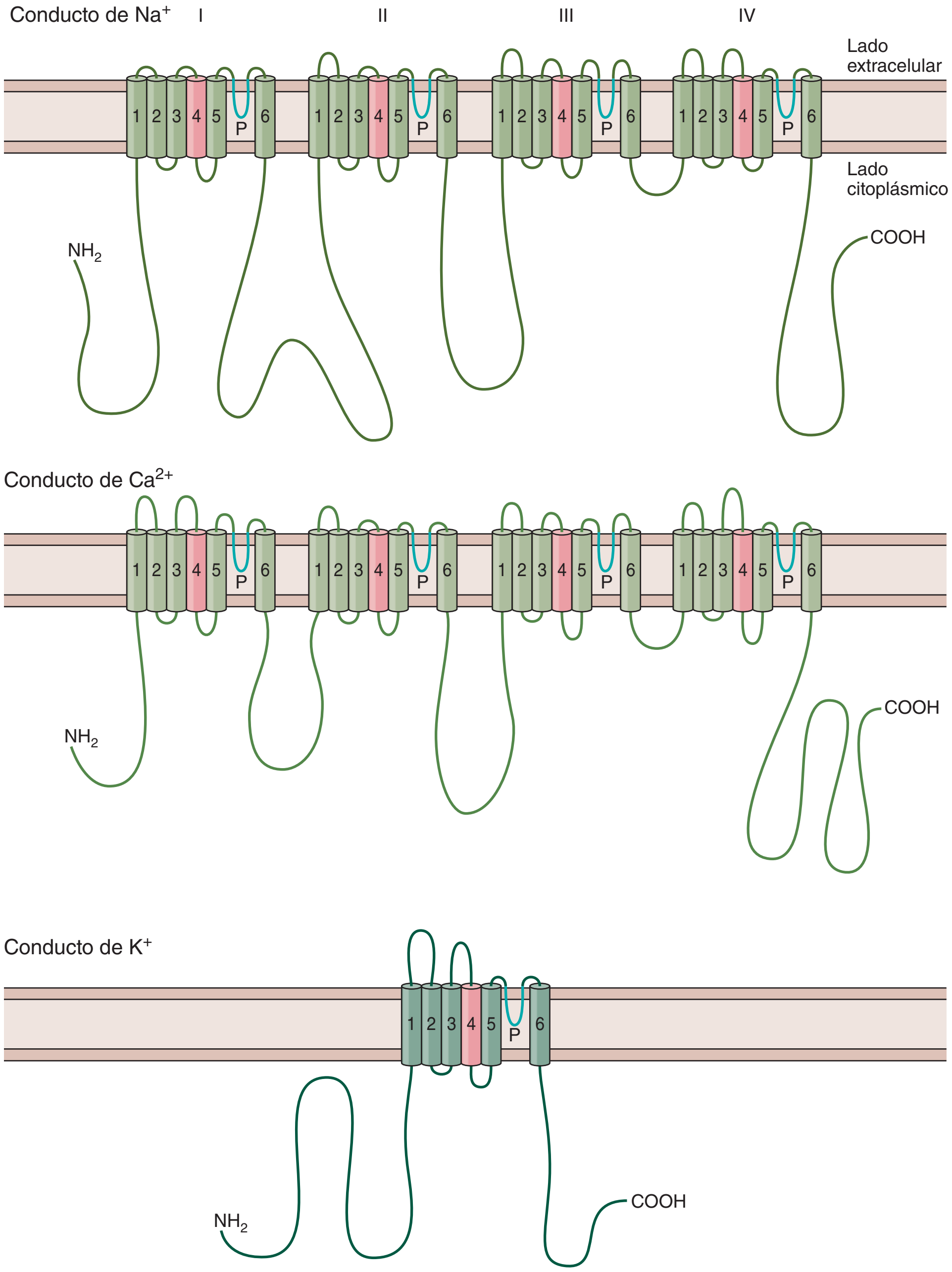


FIGURA 2-17 Diagrama de las subunidades formadoras de poros de tres conductos iónicos. La subunidad α de los conductos de los iones sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}) atraviesa la membrana en 24 ocasiones en cuatro repeticiones de seis unidades que abarcan la membrana. Cada repetición tiene un asa "P" entre las fracciones de membrana 5 y 6 y no atraviesan la membrana. Estas asas P al parecer forman el poro. Obsérvese que la fracción 4 de cada repetición está coloreada en rojo, lo cual representa la carga positiva neta. El conducto de iones potasio (K^+) tiene sólo una repetición de seis regiones y un asa P. Se ensamblan cuatro subunidades K^+ para obtener un conducto funcional de iones potasio. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

molecular cercano a 55 000. Ambas se extienden a través de la membrana celular (fig. 2-18). La separación de las subunidades elimina la actividad. La subunidad β es una glucoproteína, en tanto que el transporte de iones de sodio y potasio ocurre a través de la subunidad α. La subunidad β tiene un dominio único que abarca la membrana y tres sitios de glucosilación extracelular, todos los cuales parecen estar unidos a residuos de carbohidratos. Estos residuos constituyen casi una tercera parte de su peso molecular. La subunidad α probablemente abarque la membrana celular 10 veces, con los extremos amino y carboxilo terminales ubicados en el espacio intracelular. Esta subunidad tiene sitios de fijación intracelulares para iones de sodio y ATP, así como un sitio de fosforilación; también posee sitios de unión extracelular para iones de potasio y ouabaína. El ligando endógeno del sitio de fijación de la ouabaína es inestable. Cuando el ion sodio se une a la subunidad α, el ATP también lo hace y se convierte a difosfato de adenosina con la transferencia de un fosfato a Asp 376, el sitio de fosforilación. Esto causa un cambio en la configuración de la proteína, con la salida de iones sodio al líquido extracelular. Más tarde, el ion

RECUADRO CLÍNICO 2-6

Conductopatías

Las conductopatías incluyen enfermedades de diversa índole que afectan células excitables (neuronas y músculos) y no excitables. Por medio de técnicas genéticas moleculares se ha podido identificar que muchos de los defectos patológicos de las conductopatías provienen de mutaciones en conductos de un solo ion; ejemplos de estos trastornos en las células excitables incluyen parálisis periódica (p. ej., Kir2.1, subunidad del conducto de potasio o Na_V2.1, en la subunidad del conducto de sodio); miastenia (p. ej., en el receptor acetilcolínico nicotínico, un conducto catiónico inespecífico controlado por ligandos); miotonía (p. ej., Kir1.1, una subunidad del conducto de potasio), hipotermia maligna (receptor de rianodina, conducto de calcio), el síndrome de QT largo (subunidades de conductos de calcio y potasio) y otros trastornos. Entre los ejemplos de conductopatías en células no excitables se incluyen la fibrosis quística (CFTR, conducto de cloruro) y una forma del síndrome de Bartter (Kir1.1, subunidad del conducto de potasio). Como aspecto importante, los progresos en el tratamiento de los trastornos en cuestión provendrán del conocimiento del defecto básico y la síntesis de fármacos específicos que alteren las propiedades "mutadas" del conducto afectado.

potasio se une en el espacio extracelular, ocasionando la desfosforilación de la subunidad α, la cual regresa a su conformación previa, liberando iones potasio hacia el citoplasma.

Las subunidades α y β son heterogéneas y hasta el momento se han descrito las subunidades α_1, α_2, α_3, β_1, β_2 y β_3. La isoforma α_1 se encuentra en las membranas de la mayor parte de las células, en tanto que la subunidad α_2 está presente en los tejidos muscular, cardiaco, adiposo y cerebral, en tanto la α_3 se halla en el tejido cardiaco y cerebral. La subunidad β_1 está ampliamente distribuida, pero no está presente en algunos astrocitos, células vestibulares del oído interno y músculos glucolíticos de fasciculación rápida. Los músculos de fasciculación rápida contienen sólo subunidades β_2. Las diferentes subunidades α y β de la trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio en diversos tejidos probablemente significan la especialización para funciones en tejidos específicos.

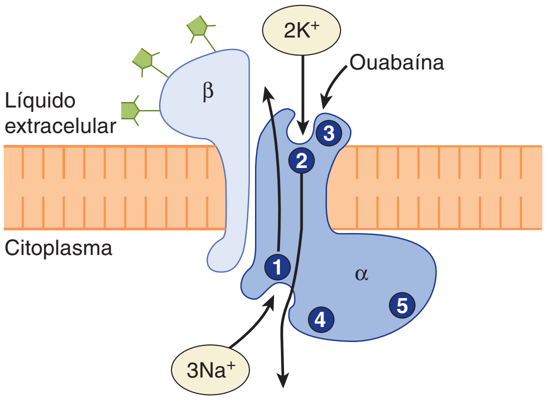


FIGURA 2-18 Trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio (Na, K-ATPasa). La porción intracelular de la subunidad α tiene un sitio de unión para los iones sodio (Na^+) **(1)**, un sitio de fosforilación **(4)** y un sitio de fijación de ATP **(5)**. La porción extracelular tiene un sitio de unión de iones potasio (K^+) **(2)** y un sitio de fijación de ouabaína **(3)**. (Tomada de Horisberger J-D et al: Structure–function relationship of Na–K-ATPase. Annu Rev Physiol 1991;53:565. Reproducida con autorización de *Annual Review of Physiology*, vol. 53. Derechos reservados © 1991 por Annual Reviews.)

REGULACIÓN DE LA Na, K-ATPasa

La cantidad de iones sodio que suele hallarse en las células no es suficiente para saturar la bomba, de modo que si se incrementa la concentración de iones sodio, éstos se bombean fuera de la célula. La actividad de la bomba es afectada por moléculas de segundo mensajero (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico o diacilglicerol [DAG]). La magnitud y la dirección de los efectos alterados de la bomba varían con las circunstancias experimentales. Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de la bomba por una acción genómica al aumentar la formación de moléculas de Na, K-ATPasa. La aldosterona también eleva el número de bombas, aunque este efecto probablemente sea de segundo orden. La dopamina en los riñones inhibe la bomba mediante fosforilación, lo cual favorece la natriuresis. La insulina disminuye la actividad de la bomba, tal vez por diferentes mecanismos.

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

En muchas situaciones, el transporte activo de iones sodio se vincula con el transporte de otras sustancias (**transporte activo secundario**). Por ejemplo, las membranas luminales de las células de la mucosa del intestino delgado contienen transportadores paralelos que llevan glucosa hacia las células sólo si el ion sodio se une a la proteína y ésta es transportada hacia la célula en el mismo momento. Desde las células, la glucosa alcanza al torrente sanguíneo. El gradiente electroquímico para el ion sodio se mantiene por transporte activo de dicho ion fuera de las células de la mucosa y hasta el líquido extracelular. Otros ejemplos se muestran en la figura 2-19. En el corazón, la trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio afecta de manera indirecta el transporte de iones calcio. Un transportador antiparalelo en la membrana de las células musculares cardiacas suele intercambiar iones calcio intracelulares por iones sodio extracelulares.

El transporte activo de iones sodio y potasio constituye uno de los procesos que consumen más energía en el cuerpo. En promedio, utiliza casi 24% de la energía usada por las células y en las neuronas representa 70%. Esto constituye gran parte del metabolismo basal. La principal consecuencia del uso de esta energía es el establecimiento de un gradiente electroquímico en las células.

TRANSPORTE A TRAVÉS DEL EPITELIO

En el tubo digestivo, aparato respiratorio, túbulos renales y otras estructuras revestidas de células del epitelio polarizado, las sustancias penetran en un lado de la célula y salen por el otro, con lo cual se desplazan las sustancias de un lado del epitelio al otro. Para que ocurra transporte transepitelial, las células deben vincularse mediante uniones estrechas y tienen diferentes conductos iónicos y proteínas transportadoras en diversas partes de sus membranas. La mayor parte de los casos de transporte activo secundario mencionados en el párrafo previo implica el desplazamiento transepitelial de iones y de otras moléculas.

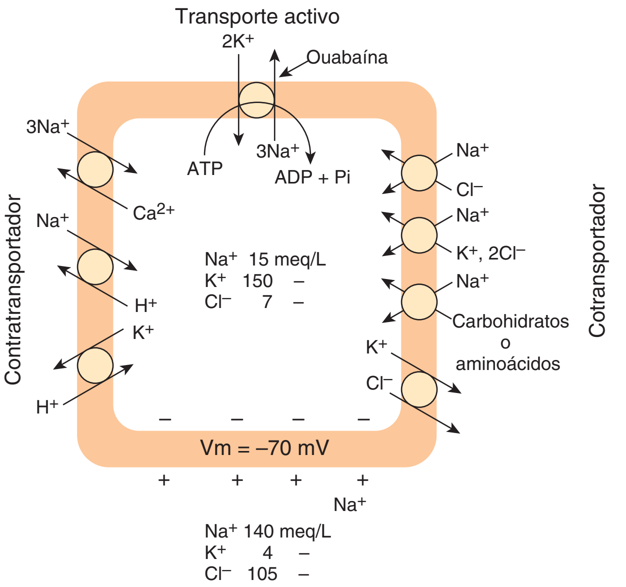


FIGURA 2-19 Diagrama de los principales efectos secundarios del transporte activo de iones sodio (Na^+) y potasio (K^+). La trifosfatasa de adenosina de sodio-potasio (Na, K-ATPasa) convierte la energía química de la hidrólisis del ATP en la conservación del gradiente hacia el interior de la célula de los iones sodio (Na^+) y el gradiente hacia fuera de la célula para los iones potasio (K^+). La energía de los gradientes se utiliza como contratransportador, cotransportador y para la preservación del potencial de membrana. Se muestran algunos ejemplos de cotransportadores y contratransportadores que emplean estos gradientes. (Reproducida con autorización de Skou JC: The Na–K pump. News Physiol Sci 1992;7:95.)

TRANSPORTE ESPECIALIZADO A TRAVÉS DE LA PARED CAPILAR

La pared capilar que separa el plasma del líquido intersticial es distinta de las membranas celulares que separan el líquido intersticial de líquido intracelular porque la diferencia de presiones entre éstas hace de la **filtración** un factor significativo en el desplazamiento de agua y solutos. Por definición, la filtración es un proceso donde el líquido es forzado a través de una membrana o de otra barrera por la diferencia de presiones entre los dos lados.

La estructura de la pared capilar varía de un lecho vascular a otro. No obstante, en el músculo estriado y muchos otros órganos, el agua y los solutos relativamente pequeños son las únicas sustancias que atraviesan la pared con facilidad. Las aberturas en las uniones entre las células endoteliales son demasiado pequeñas para permitir que las proteínas plasmáticas y otras sustancias coloides pasen a través de ellas en cifras significativas. Los coloides tienen pesos moleculares altos y se hallan en grandes cantidades. Pequeñas cantidades de éstos cruzan la pared capilar por transporte vesicular, pero tal hecho tiene un efecto pequeño. Por tanto, la pared capilar se comporta como una membrana impermeable a los coloides y éstos ejercen una presión osmótica de casi 25 mmHg. La presión coloidosmótica por coloides plasmáticos se denomina **presión oncótica**. La filtración a través de la membrana capilar es consecuencia de la presión hidrostática en el sistema vascular, a la cual se opone la presión oncótica. En el capítulo 31 se describe con detalle el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica y el control del intercambio a través de la pared capilar.

TRANSCITOSIS

Las vesículas se encuentran en el citoplasma de las células endoteliales; moléculas proteínicas marcadas que se inyectaron en el torrente sanguíneo se han encontrado en las vesículas y en el espacio intersticial. Esto indica que pequeñas cantidades de proteínas se transportan fuera de los capilares a través de las células endoteliales por endocitosis en el lado capilar, seguida de exocitosis en el lado intersticial de las células. El mecanismo de transporte utiliza vesículas que en apariencia están recubiertas con caveolina; este proceso se denomina **transcitosis**, **transporte vesicular** o **citopempsis**.

COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Las células se comunican una con otra a través de mensajeros químicos. En un tejido dado, algunos mensajeros se desplazan de una célula a otra a través de uniones intercelulares comunicantes sin llegar al líquido extracelular. Además, las células son afectadas por mensajeros químicos secretados en el líquido extracelular o por contacto directo de una célula con otra. Los mensajeros químicos casi siempre se unen a proteínas receptoras en la superficie celular o, en algunos casos, en el citoplasma o en el núcleo, lo cual desencadena una secuencia de cambios intracelulares que generan sus efectos fisiológicos. Tres tipos generales de comunicación intracelular son mediados por mensajeros en el líquido extracelular: 1) **comunicación neural**, donde los neurotransmisores se liberan en las uniones sinápticas de las células nerviosas y actúan mediante una hendidura sináptica estrecha en la célula postsináptica; 2) **comunicación endocrina**, en que las hormonas y los factores de crecimiento llegan a las células a través de la sangre circulante o de la linfa, y 3) **comunicación paracrina**, en la cual los productos de las células difunden hacia el líquido extracelular para afectar a las células cercanas pero con cierta distancia (fig. 2-20). Asimismo, las células secretan mensajeros químicos que en algunas situaciones se unen a los receptores en la misma célula, es decir, la célula secreta el mensajero (**comunicación autocrina**). Los mensajeros químicos incluyen aminas, aminoácidos, esteroides, polipéptidos y, en algunos casos, lípidos, nucleótidos púricos y pirimidínicos. Nótese que en varias partes del organismo, el mismo mensajero químico puede tener funciones, como neurotransmisor, mediador paracrino, hormonas excretadas por neuronas hacia el torrente sanguíneo (neurohormonal) y hormonas excretadas por las células glandulares hacia el torrente sanguíneo.

Una modalidad adicional de comunicación intercelular se denomina **comunicación yuxtacrina**. Algunas células expresan múltiples repeticiones de factores de crecimiento, como el **factor transformador del crecimiento** α (**TGF**α) en las proteínas transmembrana extracelulares que proporcionan un sitio de fijación para las células. Otras células tienen receptores para el factor transformador del crecimiento α en otra célula, lo cual las une a las dos. Esto puede ser de importancia en la producción de focos locales de crecimiento en los tejidos.

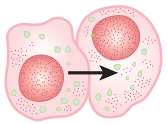
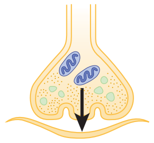
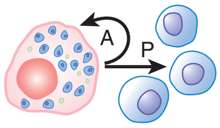
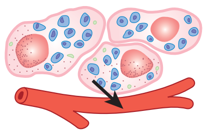
	UNIONES ESTRECHAS	SINAPSIS	PARACRINA Y AUTOCRINA	ENDOCRINA
				
Transmisión del mensaje	Directamente de una célula a otra	A través de la hendidura sináptica	Por difusión en el líquido intersticial	Por circulación en los líquidos corporales
Local o general	Local	Local	Difusión local	General
La especificidad depende de	Ubicación anatómica	Ubicación anatómica y receptores	Receptores	Receptores

FIGURA 2-20 **Comunicación intracelular por mediadores químicos.** A, autocrina; P, paracrina.

RECEPTORES PARA MENSAJEROS QUÍMICOS

Por lo general, el reconocimiento de mensajeros químicos por las células inicia con la interacción con un receptor en la célula. Se han identificado más de 20 familias de receptores para mensajeros químicos. Estas proteínas no son componentes estáticos de la célula, sino que su número se incrementa o disminuye en respuesta a diversos estímulos y sus propiedades cambian con la modificación de las condiciones fisiológicas. Cuando una hormona o un neurotransmisor está presente en cantidades excesivas, la cifra de receptores activos casi siempre disminuye (**regulación descendente**); en cambio, cuando hay deficiencia de mensajeros químicos ocurre un incremento del número de receptores activos (**regulación ascendente**). En sus actividades sobre la corteza suprarrenal, la angiotensina II es una excepción; aumenta más que disminuir el número de receptores en la glándula suprarrenal. En el caso de receptores de membrana, la endocitosis mediada por receptores es la causa de la regulación descendente en algunas situaciones; cuando aparece endocitosis de los complejos ligando-receptor (**internalización**), hay desplazamiento lateral de la membrana, con el fin de cubrir los huecos. Esto disminuye el número de receptores en la membrana. Algunos receptores se reciclan después de la internalización, pero otros son sustituidos por síntesis en la célula. Un tipo diferente de regulación descendente es la **desensibilización**, en la cual hay modificación química de los receptores de modo que los torna menos reactivos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS MENSAJEROS QUÍMICOS

La interacción entre receptor y ligando suele ser el inicio de la respuesta celular. Este acontecimiento se manifiesta como respuestas secundarias en la célula, las cuales pueden dividirse en cuatro categorías amplias: 1) activación de conductos iónicos; 2) activación de **proteína G**; 3) activación de las funciones enzimáticas en la célula, o 4) activación directa de la transcripción. En cada uno de estos grupos, las respuestas pueden ser muy variadas. En el cuadro 2-3 se resumen algunos de los mecanismos habituales usados por los mensajeros químicos para llevar a cabo sus efectos intracelulares. Los ligandos, como acetilcolina, se unen de manera directa a los conductos iónicos en las membranas celulares, con cambio de su conductancia. Las hormonas tiroideas y esteroides, el 1,25-dihidroxicolecalciferol y los retinoides penetran a la célula y actúan en una u otra de las familias de receptores nucleares o citoplásmicos con relación estructural. Los receptores activados se unen al DNA, el cual incrementa la transcripción de mRNA selectos. Muchos otros ligandos en el líquido extracelular se vinculan con receptores en la superficie celular y desencadenan la liberación de mediadores intracelulares como monofosfato de adenosina cíclico, trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol, que inician los cambios en la función celular. Como consecuencia, los ligandos extracelulares se denominan **"primeros mensajeros"** y los mediadores intracelulares se llaman **"segundos mensajeros"**. Estos últimos originan muchos cambios a corto plazo en la función celular al alterar la función enzimática, desencadenar la exocitosis y acciones similares, pero también pueden conducir a alteración de la transcripción de varios genes. Diversos cambios enzimáticos, interacciones proteínicas o cambios de segundo mensajero pueden activarse en el interior de la célula de manera ordenada, después del reconocimiento del primer mensajero por el receptor. La **vía de señalización celular** resultante proporciona la amplificación de la señal primaria y la distribución de la señal a los sitios apropiados en la célula. Las vías de señalización celular amplia también dan la oportunidad para la retroalimentación y la regulación finas de la señal con el objeto de obtener la respuesta fisiológica correcta por parte de la célula.

Después de la traducción, la modificación más predominante en las proteínas, la fosforilación, es un tema frecuente en cuanto a las vías de señalización celular. La fosforilación celular se halla bajo control de los grupos de proteínas: **cinasas**, enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina o serina y treonina en las proteínas (o en algunos casos, en los lípidos) y **fosfatasas**, proteínas que retiran fosfato de las proteínas (o de los lípidos). Algunas de las familias de receptores más grandes son las cinasas. Los receptores de tirosina cinasa inician la fosforilación de los residuos de tirosina en los receptores complementarios después de la unión del ligando. Los receptores de cinasa de serina-treonina inician la fosforilación en la serina o treonina en los receptores complementarios luego de la unión con el ligando. Los receptores de citocinas tienen vinculación directa con un grupo de proteínas cinasa que se activan después de la unión de la citocina. Además, los cambios de segundo mensajero pueden ocasionar fosforilación adicional en la vía de señalización. Se han descrito más de 500 proteínas cinasa. En el cuadro 2-4 se resumen algunas de las principales que son de importancia en la señalización celular de

CUADRO 2-3 Mecanismos frecuentes que usan los mensajeros químicos en el líquido extracelular para producir cambios en la función celular

Mecanismos	Ejemplos
Conductos iónicos abiertos o cerrados en la membrana celular	Acetilcolina en los receptores colinérgicos nicotínicos; noradrenalina en los conductos de potasio en el corazón
Actúan a través de receptores citoplásmicos o nucleares para incrementar la transcripción de mRNA selectos	Hormonas tiroideas, ácido retinoico, hormonas esteroides
Activan la fosfolipasa C con producción intracelular de DAG, IP_3 y de otros fosfatos de inositol	Angiotensina II, noradrenalina a través de receptores adrenérgicos α_1, vasopresina a través del receptor V_1
Activan o inhibe la adenilil ciclasa, lo cual origina incremento o disminución de la producción intracelular de cAMP	Noradrenalina a través de receptores adrenérgicos β_1 (incremento de cAMP); noradrenalina mediante receptores adrenérgicos α_2 (disminución de cAMP)
Incremento de cGMP en la célula	Péptido natriurético auricular; óxido nítrico
Aumento de la actividad de tirosina cinasa de porciones citoplásmicas de receptores transmembrana	Insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF)
Incremento de la actividad de cinasa de serina o treonina	TGFβ, activina, inhibina

mRNA, ácido ribonucleico mensajero; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; TGFβ, factor transformador del crecimiento β.

mamíferos. En general, la adición de grupos fosfato cambia la conformación de las proteínas, al alterar sus funciones y, como consecuencia, las funciones de la célula. La relación entre la fosforilación y la desfosforilación de las proteínas celulares hace posible un control transitorio de la activación de la vía de señalización celular. En ocasiones, esto se denomina **"temporizador de fosfato"**. La disregulación del "temporizador" mencionado y de la señalización celular ulterior en la célula puede originar enfermedades **(Recuadro clínico 2-7)**.

CUADRO 2-4 Ejemplos de proteínas cinasa

- Fosforilación de residuos de serina, treonina o ambos
  - Dependiente de calmodulina
    - Cinasa de cadena ligera de miosina
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina I
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina II
    - Iones calcio/cinasa de calmodulina III
  - Dependiente de calcio y fosfolípidos
    - Proteína cinasa C (siete subespecies)
  - Dependiente de nucleótido cíclico
    - Cinasa dependiente de cAMP (proteínas cinasas A; dos subespecies)
    - Cinasa dependiente de cGMP
- Fosforilación de residuos de tirosina
  - Receptor de insulina, receptor de EGF, receptor de PDGF y receptor de M-CSF

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; EGF, factor de crecimiento epidérmico, PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos.

ESTIMULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

Un resultado habitual de la señalización celular es la activación de la transcripción y la traducción subsiguiente. Se conocen tres vías distintas para mensajeros primarios para alterar la transcripción de las células. En primer lugar, como en el caso de las hormonas tiroideas o esteroides, el mensajero primario es capaz de atravesar la membrana celular y unirse con receptores nucleares, mediante interacción directa con el DNA con el propósito de alterar la expresión genética. Una segunda vía para la transcripción génica es la activación de la proteína cinasa citoplásmica, la cual se desplaza hasta el núcleo para fosforilar un factor de transcripción latente para su activación. Esta vía es el punto final común de la señalización que va a través de la cascada de la **proteína cinasa activada por mitógeno (MAP)**. Las proteínas cinasa activadas por mitógeno pueden desencadenar su acción después de diversas interacciones entre ligando y receptor a través de una señalización de segundo mensajero. Esto incluye una serie de tres cinasas que coordinan una fosforilación escalonada para activar una a una las proteínas en el citosol de manera seriada. La fosforilación de la última proteína cinasa activada por mitógeno de la serie permite la migración al núcleo, donde causa la fosforilación de un factor de transcripción latente. Una tercera vía común es la activación de un factor de transcripción latente en el citosol, el cual más tarde migra al núcleo y altera la transcripción. Esta vía es compartida por diversos grupos de factores de transcripción, entre los cuales se incluye el **factor nuclear κB (NFκB**; activado después de la unión al receptor de la familia del factor de necrosis tumoral y de otros tipos) y **transductores de señales de la transcripción activada (STAT**; activados después de la unión con el receptor de citocinas). En todos los casos, la unión del factor de transcripción activado con el ácido desoxirribonucleico incrementa (o en algunos casos, disminuye) la transcripción de mRNA codificado por el gen al cual se une. Los mRNA se traducen en los ribosomas con la producción de cantidades crecientes de proteínas que modifican la función celular.

ION CALCIO INTRACELULAR COMO SEGUNDO MENSAJERO

Este ion regula gran número de procesos fisiológicos que son tan diversos como la proliferación, señalización neural, aprendizaje, contracción, secreción y fertilización, de modo que la regulación de iones calcio intracelulares es de enorme importancia. La concentración de iones calcio libres en el citoplasma en reposo se conserva en aproximadamente 100 nmol/L. La concentración de estos iones en el líquido intersticial es de ~12 000 veces la concentración citoplásmica (1 200 000 nmol/L) de modo que hay un gradiente de concentración directo hacia el interior de la célula, así como un gradiente eléctrico en el mismo sentido. Gran parte del ion calcio intracelular se almacena en concentraciones relativamente altas en el retículo endoplásmico y en otros organelos **(fig. 2-21)** y estos organelos proporcionan un medio de almacenamiento por el cual el ion calcio puede movilizarse

RECUADRO CLÍNICO 2-7

Cinasas en cáncer: leucemia mieloide crónica

Las cinasas suelen tener participación importante en la regulación de los puntos finales de la fisiología celular que incluyen crecimiento y muerte de las células. La disregulación de la proliferación o de la muerte celulares es un signo definitorio del cáncer y aunque éste puede tener muchas causas, en la leucemia mieloide crónica (CML, *chronic myeloid leukemia*) se ejemplifica un caso de disregulación de cinasa. La CML es un trastorno de blastos hematopoyéticos pluripotenciales que se caracteriza por translocación del cromosoma Filadelfia (Ph) mismo que se forma después de la translocación de los cromosomas 9 y 22. El cromosoma 22 resultante es corto (Ph). En el punto de fusión, un gen nuevo (BCR-ABL) que codifica el dominio de tirosina cinasa activo proveniente de un gen en el cromosoma 9 (tirosina cinasa Abelson; c-Abl) se fusiona con una nueva región reguladora de un gen separado en el cromosoma 22 (región del complejo "límite"; bcr). El gen de fusión BCR-ABL codifica una proteína citoplásmica con tirosina cinasa constitutivamente activa. La actividad disregulada de cinasa en la proteína BCR-ABL limita las vías de señalización de apoptosis de leucocitos, en tanto que induce la proliferación celular y la inestabilidad genética. En modelos experimentales se ha observado que basta la translocación para producir la proteína de fusión BCR-ABL para que aparezca CML en modelos animales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La identificación de BCR-ABL como el fenómeno transformador inicial en el caso de CML constituye un punto óptimo para la síntesis y descubrimiento de fármacos. El producto imatinib (Gleevac) fue obtenido para bloquear específicamente la actividad de tirosina cinasa de la proteína BCR-ABL y ha resultado ser eficaz para el tratamiento de CML de fase crónica.

a través de conductos controlados por ligando para incrementar la concentración de dicho ion libre en el citoplasma. El aumento del ion calcio citoplásmico hace que se una a las proteínas transportadoras de calcio y las active, lo que quizá tenga efectos directos en la fisiología celular o tal vez active a otras proteínas, casi siempre proteína cinasa con el propósito de activar vías de señalización celular adicionales.

El ion calcio puede entrar en la célula desde el líquido extracelular, en contra de su gradiente electroquímico, a través de diversos conductos para este ion. Algunos de éstos son controlados por ligando y otros por voltaje. Hay células donde también existen conductos activados por distensión.

Muchos segundos mensajeros actúan al incrementar la concentración citoplásmica de iones calcio. El aumento se origina de la liberación de dichos iones de las reservas intracelulares (sobre todo el retículo endoplásmico), al incrementar la entrada de iones calcio hacia las células o por ambos mecanismos. El trifosfato de inositol es un segundo mensajero de gran importancia que hace posible la liberación de iones calcio en el retículo endoplásmico a través de activación directa de conductos activados por ligandos, por el receptor trifosfato de inositol. En efecto, la generación de un segundo mensajero (trifosfato de inositol) puede conducir a la liberación de otro segundo mensajero (iones calcio). En muchos tejidos, la liberación transitoria de estos iones de las reservas internas en el citoplasma desencadena la abertura de los conductos de calcio en la membrana celular (**conductos de calcio controlados por reservas [SOCC]**). La entrada de iones calcio en el interior de la célula sustituye la totalidad de calcio intracelular y rellena el retículo endoplásmico. Investigaciones recientes han identificado las relaciones físicas entre SOCC y las interacciones reguladoras de proteínas provenientes del retículo endoplásmico que "regulan" tales conductos.

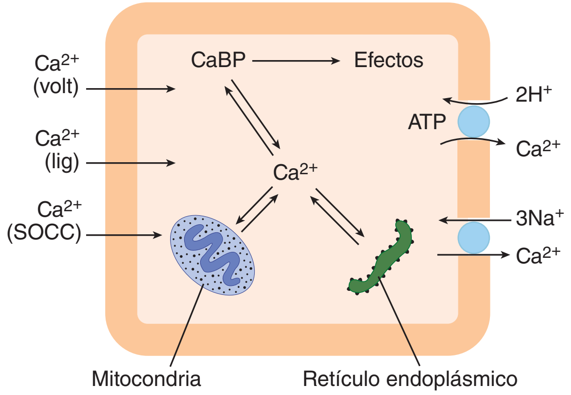


FIGURA 2-21 Manipulación de los iones (Ca^{2+}) en células de mamífero. Los iones calcio se almacenan en el retículo endoplásmico y, en menor cantidad, en la mitocondria y puede liberarse para reponer el Ca^{2+} citoplásmico. Las proteínas transportadoras de calcio (CaBP) se unen a los iones calcio citoplásmicos y, cuando se activan de esta manera, producen una amplia gama de efectos fisiológicos. El Ca^{2+} entra en las células a través de conductos controlados por voltaje (volt) y controlados por ligando (lig) y en los conductos de calcio controlados por reservas (SOCC). Se transporta fuera de la célula por la trifosfatasa de adenosina de calcio-magnesio (Ca, Mg-ATPasa) (no mostrada), trifosfatasa de adenosina de calcio-hidrógeno (Ca, H, ATPasa) y el transportador antiparalelo de Na, Ca. También se transporta hacia el retículo endoplásmico por acción de la trifosfatasa de adenosina de calcio (Ca-ATPasa).

Al igual que con otras moléculas que actúan como segundos mensajeros, el incremento de los iones calcio en el citosol es rápido y es seguido por un decremento rápido. El movimiento de dichos iones fuera del citosol (a través de la membrana plasmática o de la membrana de almacenamiento interno) requiere el desplazamiento en contra de su gradiente electroquímico y necesita de energía. El desplazamiento de iones calcio fuera de la célula es facilitado por la trifosfatasa de adenosina de iones calcio (Ca^{2+}-ATPasa) de la membrana plasmática. También puede transportarse por un transportador antiparalelo que intercambia tres iones sodio por cada ion calcio estimulado por la energía almacenada en el gradiente electroquímico de iones sodio. El desplazamiento de calcio en las reservas internas parece ser acción de la **trifosfatasa de adenosina de iones calcio del retículo sarcoplásmico o endoplásmico**, también conocida como **bomba SERCA**.

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE CALCIO

Se han descrito muchas proteínas diferentes que transportan iones calcio, las cuales incluyen **troponina**, **calmodulina** y **calbindina**. La

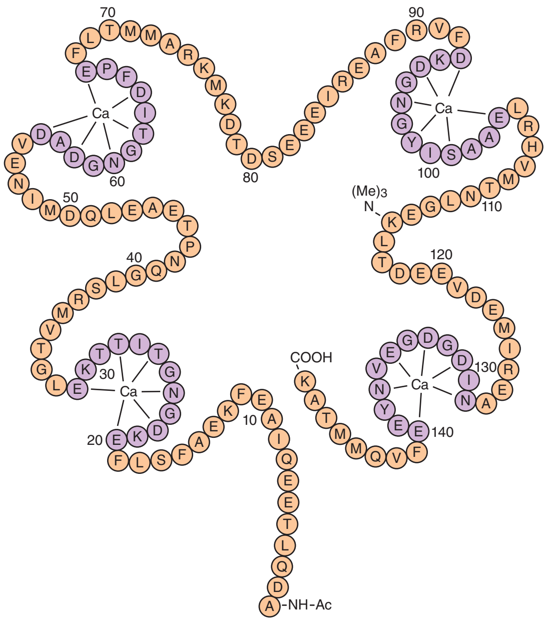


FIGURA 2-22 Estructura de la calmodulina del encéfalo bovino. Se utilizan abreviaturas de una letra para los residuos de aminoácidos. Obsérvense los cuatro dominios de calcio (residuos de color púrpura) rodeados a cada lado por hélices α. (Reproducida con autorización de Cheung WY: Calmodulin: An overview. Fed Proc 1982;41:2253.)

troponina es la proteína transportadora de iones calcio que participa en la contracción del músculo estriado (cap. 5). La calmodulina contiene 148 residuos de aminoácidos (fig. 2-22) y tiene cuatro dominios fijadores de iones calcio. Es singular porque el residuo de aminoácido 115 trimetilado está muy conservado y se encuentra en plantas y animales. Cuando la calmodulina se une al ion calcio, es capaz de activar cinco diferentes cinasas dependientes de calmodulina (CaMK; cuadro 2-4), entre otras proteínas. Una de las cinasas es la **cinasa de cadena ligera de miosina**, la cual fosforila a la miosina. Esto favorece la contracción del músculo liso. La cinasa dependiente de calmodulina I (CaMKI) y la cinasa dependiente de calmodulina II (CaMKII) participan en la función sináptica y la cinasa dependiente de calmodulina III (CaMKIII) se desempeña en la síntesis de proteínas. Otra proteína activada por calmodulina es la **calcineurina**, una fosfatasa que desactiva los conductos de calcio por desfosforilación. También posee una función prominente en la activación de las células T y es inhibida por algunos inmunodepresores.

MECANISMOS DE LAS DIVERSAS ACTIVIDADES DEL ION CALCIO

Parece difícil comprender cómo este ion intracelular puede tener efectos tan variados como segundo mensajero. Parte de la explicación es que el ion calcio puede generar diferentes efectos en altas y bajas concentraciones. Este ion es susceptible de encontrarse en altas concentraciones en el sitio de su liberación de un organelo o conducto (**estallido de iones calcio**) y la reducción subsiguiente de sus valores después de su difusión en toda la célula. Algunos de los cambios generados duran más que el aumento en la concentración intracelular de iones calcio por la manera en que se unen a algunas de las proteínas transportadoras de calcio. Además, una vez liberadas, las concentraciones intracelulares de ion calcio con frecuencia varían a intervalos regulares y hay indicios que la secuencia y, en menor medida, la amplitud de las variaciones codifica la información para los mecanismos efectores. Por último, los incrementos en la concentración intracelular de ion calcio pueden expandirse a las células vecinas en forma de cola, con producción de fenómenos coordinados, como el latido rítmico en los cilios en el epitelio de las vías respiratorias.

PROTEÍNAS G

Una modalidad frecuente de generar una señal para obtener un efecto biológico en el interior de la célula es a través de las proteínas reguladoras de nucleótidos, las cuales son sensibles de activarse luego de la unión a GTP (**proteínas G**). Si una señal activadora llega a una proteína G, la proteína intercambia GDP por GTP. El complejo GTP-proteína desencadena el efecto activador de la proteína G. La actividad inherente de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) de la proteína convierte GTP a GDP, con restablecimiento de la proteína G a un estado de reposo e inactividad. Las proteínas G pueden dividirse en dos grupos principales que participan en la señalización celular: **proteínas G pequeñas** y **proteínas G heterotriméricas**. Otros grupos que tienen regulación similar y que son importantes en la fisiología celular incluyen factores de elongación, dinamina y translocación de GTPasas.

Hay seis familias diferentes de proteínas G pequeñas (o **GTPasas pequeñas**), las cuales están sumamente reguladas. Las **proteínas activadoras de GTPasa activadora de proteínas** (**GAP**) tienden a inactivar proteínas G pequeñas al favorecer la hidrólisis del ATP a difosfato de guanosina en un sitio de acción central. Los **factores intercambiadores de guanina** (**GEF**) tienden a activar proteínas G pequeñas al favorecer el intercambio de GDP por GTP en el sitio activo. Algunas de las proteínas G pequeñas contienen modificaciones lipídicas que ayudan a fijarlas a las membranas, en tanto que otras son libres para difundir a través del citosol. Las proteínas G pequeñas participan en muchas funciones celulares. Miembros de la familiar Rab regulan la tasa de tránsito vesicular entre el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, los endosomas y la membrana celular. Otra familia de proteínas transportadoras pequeñas de GTP, la familia Rho/Rac, media interacciones entre el citoesqueleto y la membrana celular; una tercera familia, la familia Ras, regula el crecimiento al transmitir las señales de la membrana celular al núcleo.

Otra familia de proteínas G, las grandes **proteínas G heterotriméricas**, acoplan receptores de superficie celular con unidades catalíticas que catalizan la formación intracelular de segundos mensajeros o que acoplan los receptores directamente a los conductos iónicos. Pese al conocimiento de las proteínas G pequeñas descritas antes, las proteínas G heterotriméricas con frecuencia se denominan de manera corta como "proteína G", porque fueron las primeras en ser identificadas. Las proteínas G heterotriméricas están constituidas por tres subunidades designadas como α, β y γ (fig. 2-23). Las subunidades α y γ tienen modificaciones lipídicas que las fijan a las proteínas de la membrana plasmática. La subunidad α se une a GDP. Cuando un ligando se vincula con un receptor acoplado a proteína G (GPCR), este GDP es intercambiado por GTP y la subunidad α se separa de las subunidades combinadas β y γ. La subunidad α separada desencadena muchos efectos biológicos. Las subunidades β y γ tienen vinculación estrecha en la célula y, en conjunto, forman una molécula de señalización que también activa diversos efectores. La actividad intrínseca de la GTPasa de la subunidad α convierte GTP a GDP y

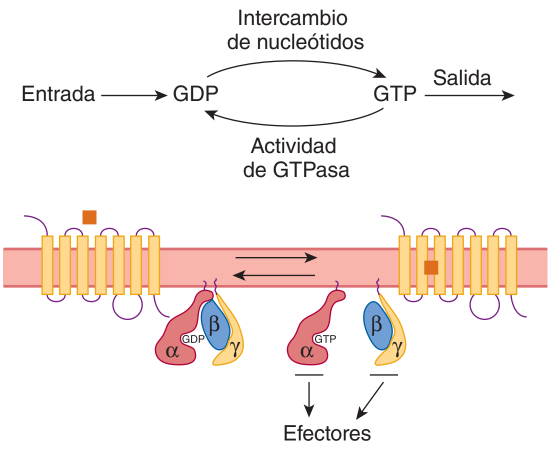


FIGURA 2-23 **Proteínas G heterotriméricas. Arriba:** resumen de las reacciones generales que ocurren en la subunidad Gα. **Abajo:** cuando el ligando (cuadro) se une al receptor acoplado a proteínas G en la membrana celular, el ATP sustituye al difosfato de guanosina (GDP) en la subunidad α. El ATP-α se separa de la subunidad βγ y activa varios efectores, lo cual origina efectos fisiológicos. La actividad intrínseca de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) del GTP-α convierte ATP a difosfato de guanosina, lo cual permite la vinculación de las subunidades α, β y γ.

esto conduce a una nueva asociación de las subunidades β y γ con la subunidad α y la terminación de la activación del efector. La actividad de GTPasa de la subunidad α puede acelerarse por la familia de **reguladores de señalización de la proteína G (RGS)**.

Las proteínas G heterotriméricas transmiten señales de más de 1 000 receptores acoplados a proteína G y sus efectores en las células incluyen conductos iónicos y enzimas. Hay 20 genes para la subunidad α, seis para la subunidad β y 12 para la γ, lo cual permite la formación de más de 1 400 combinaciones α, β y γ. No todas las combinaciones ocurren en la célula, pero se han registrado correctamente más de 20 diferentes proteínas G heterotriméricas en la señalización celular. Éstas pueden dividirse en cinco familias, cada una de las cuales tiene un grupo relativamente característico de efectores.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Todos los **receptores heterotriméricos acoplados a proteína G**, (**GPCR**), identificados hasta la fecha, son proteínas que abarcan las membranas celulares siete veces. Por su estructura, se han denominado **receptores de siete hélices** o **receptores serpentinos**. Se ha clonado gran número de éstos y sus funciones son múltiples y diversas; lo anterior lo destaca la extensa variedad de ligandos que actúan en GPCR **(cuadro 2-5)**. En la **figura 2-4** se incluyen las estructuras de cuatro GPCR.

Estos receptores se ensamblan en una estructura con forma de barril. Hasta la unión con el ligando, un cambio conformacional activa una proteína G heterotrimérica en reposo relacionada con una hoja citoplásmica de la membrana plasmática. La activación de un solo receptor puede producir una, 10 o más proteínas G heterotriméricas, lo cual hace posible la amplificación y la transducción de primer mensajero. Los receptores unidos pueden inactivarse hasta limitar la intensidad de la señalización celular. Esto con frecuencia ocurre a través de la fosforilación del lado citoplásmico del receptor.

CUADRO 2-5 **Ejemplos de ligandos para receptores acoplados a proteínas G**

Clase	Ligando
Neurotransmisores	Adrenalina
	Noradrenalina
	Dopamina
	5-Hidroxitriptamina
	Histamina
	Acetilcolina
	Adenosina
	Opioides
Taquicininas	Sustancia P
	Neurocinina A
	Neuropéptido K
Otros péptidos	Angiotensina II
	Arginina-vasopresina
	Oxitocina
	VIP, GRP, TRH, PTH
Hormonas glucoproteínicas	TSH, FSH, LH, hCG
Derivados del ácido araquidónico	Tromboxanos A_2
Otros	Odoríferos
	Estímulos gustativos
	Endotelinas
	Factor activador de las plaquetas
	Canabinoides
	Luz

VIP, péptido intestinal vasoactivo; GRP, péptido liberador de gastrina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de tiroides; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante; hCG, gonadotropina coriónica humana.

Dada la diversidad e importancia de las vías de señalización celular, los GPCR constituyen "objetivos" fundamentales en el descubrimiento y la síntesis de fármacos **(Recuadro clínico 2-8)**.

TRIFOSFATO DE INOSITOL Y DIACILGLICEROL COMO SEGUNDOS MENSAJEROS

A menudo el **trifosfato de inositol** (**inositol 1,4,5-trifosfato [IP_3]**) es el vínculo entre la unión del ligando a la membrana que actúa a través de los iones calcio con incremento rápido en la concentración citoplásmica de este ion. Cuando uno de estos ligandos se une a su receptor, la activación del receptor origina la actividad de la fosfolipasa C (PLC) en la síntesis interna de la membrana. Los ligandos unidos a los receptores acoplados a proteína G pueden hacer esto a través de proteínas G_q heterotriméricas, en tanto que los ligandos que se unen a receptores de la tirosina cinasa pueden realizar esto a través de otras vías de señalización celular. La fosfolipasa C tiene al menos ocho isoformas; la fosfolipasa C β es activada por proteínas G heterotriméricas, en tanto que las formas fosfolipasa C γ inician su actividad mediante los receptores de tirosina cinasa. Las isoformas fosfolipasa C pueden catalizar la hidrólisis del lípido de membrana 4,5-difosfato

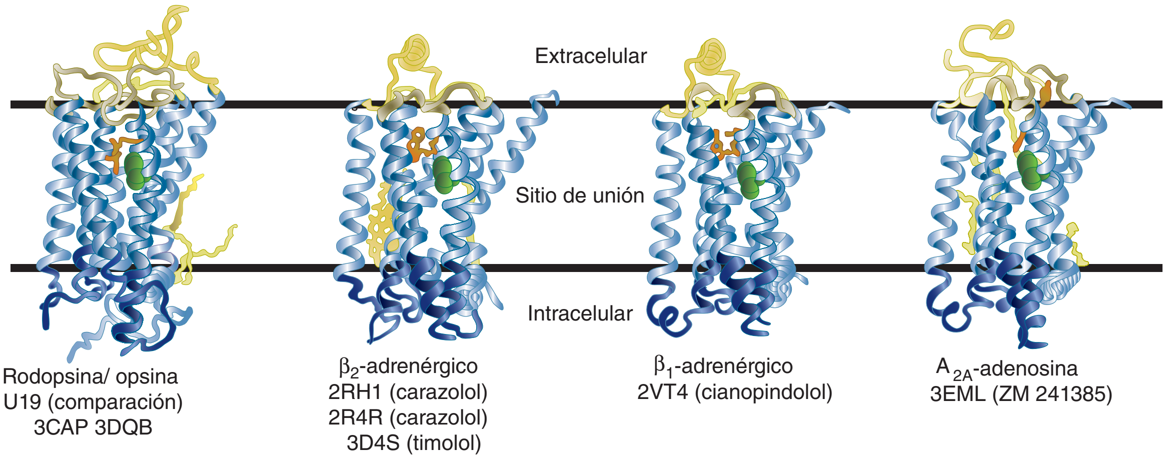


FIGURA 2-24 **Estructuras representativas de los cuatro receptores acoplados a proteína G, captadas de estructuras cristalinas disueltas.** Cada grupo de receptores está representado por una estructura, todas con la misma orientación y esquema de color: las hélices transmembrana tienen color azul pálido; las regiones intracelulares tienen color azul oscuro y las extracelulares, color pardo. Cada ligando tiene color naranja y se le representa en la forma de barras; los lípidos ligados tienen color amarillo y el residuo triptofánico conservado, asume la forma de esferas y tiene color verde. La figura destaca las diferencias observadas en los dominios extracelular e intracelular y también las pequeñas diferencias detectadas en las orientaciones de unión de ligandos en los cuatro ligandos con GPCR. (Con autorización de Hanson MA, Stevens RC: Discovery of new GPCR biology; one receptor. Structure at a time. Structure 1988 Jan 14;17(1):8-14.)

de fosfatidilinositol (PIP_2) para formar trifosfato de inositol y **diacilglicerol** (**DAG**) (fig. 2-25). El trifosfato de inositol difunde al retículo endoplásmico, donde desencadena la liberación de iones calcio en el citoplasma por la unión con el receptor de trifosfato de inositol, un conducto de calcio controlado por ligando (fig. 2-26). El diacilglicerol también es un segundo mensajero; éste permanece en la membrana celular, donde activa una de varias isoformas de **proteína cinasa C**.

MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO

Otro segundo mensajero de importancia es el monofosfato de 3′,5′ adenosina cíclico (**AMP cíclico** [**cAMP**]; fig. 2-27). El AMP cíclico se forma a partir de ATP por la acción de la enzima **adenilil ciclasa** y se convierte a la forma fisiológicamente inactiva 5′AMP por la actividad de la enzima **fosfodiesterasa**. Algunas de las isoformas de fos-

RECUADRO CLÍNICO 2-8

Descubrimiento y síntesis de fármacos: obtención de productos con acción en los receptores acoplados de proteína G (GPCR)

Los receptores acoplados de proteína G (GPCR, *G-Protein Coupled Receptors*) constituyen algunas de las moléculas investigadas con mayor ahínco en la industria farmacéutica y representan, en promedio, 40% de todos los medicamentos en el comercio hoy día. Las proteínas muestran actividad prácticamente en todos los órganos y sistemas y ellas brindan oportunidades de muy diversa índole como "blancos" terapéuticos en terrenos como cáncer, disfunción cardiaca, diabetes, trastornos del sistema nervioso central, obesidad, inflamación y dolor. Las características de los receptores en cuestión que les permiten ser el sitio en que actúe el fármaco, incluyen su especificidad para reconocer ligandos extracelulares para desencadenar una respuesta celular; el sitio de los GPCR en la superficie celular que los torna accesibles a nuevos ligandos o fármacos y su prevalencia en su capacidad de originar alteraciones y enfermedades en los humanos.

Entre los ejemplos específicos de resultados satisfactorios en tomar al GPCR como sitio de acción de fármacos están los dos tipos de **receptores histamínicos**.

Antagonistas del **receptor histamínico-1**: Tratamiento de alergias. Los alergenos inducen a las células cebadas locales o a los basófilos para liberar histamina en las vías respiratorias. Un sitio de acción primaria de la histamina sería el receptor H1 en varios tipos de células de las vías mencionadas, lo cual podría originar prurito transitorio, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Se conocen diversos fármacos que han mejorado la selectividad por receptores H1 periféricos y que se usan hoy día para bloquear la activación histamínica del receptor H1 y con ello limitar los efectos del alergeno en las zonas altas de las vías respiratorias. Entre los antagonistas de esta categoría que se distribuyen en el mercado están loratadina, fexofenadina, cetirizina y desloratadina. Las generaciones "segunda" y "tercera" de los antagonistas del receptor mencionado han mejorado su especificidad y han disminuido sus reacciones adversas (como somnolencia y disfunciones del sistema nervioso central) que surgían con algunos de los productos de la "primera generación" introducidos a finales del decenio de 1930 y sintetizados en abundancia en los 40 años siguientes.

Antagonistas de **receptores histamínicos-2**: Tratamiento de la hiperacidez estomacal. La hiperacidez estomacal puede ocasionar enfermedad por reflujo gastroesofágico e incluso síntomas ulceropépticos. Es posible estimular a las células parietales del estómago para que produzcan ácido por medio de la acción de la histamina en el receptor H2. La hiperacidez gástrica origina pirosis. Los antagonistas de los bloqueadores del receptor H2 aminoran la producción de ácido al evitar que surjan señales del receptor mencionado que culminen en la producción de ácido gástrico. Se conocen algunos fármacos (como ranitidina, famotidina, cimetidina y nizatidina) que bloquean específicamente el receptor H2 y con ello disminuye la producción excesiva de ácido.

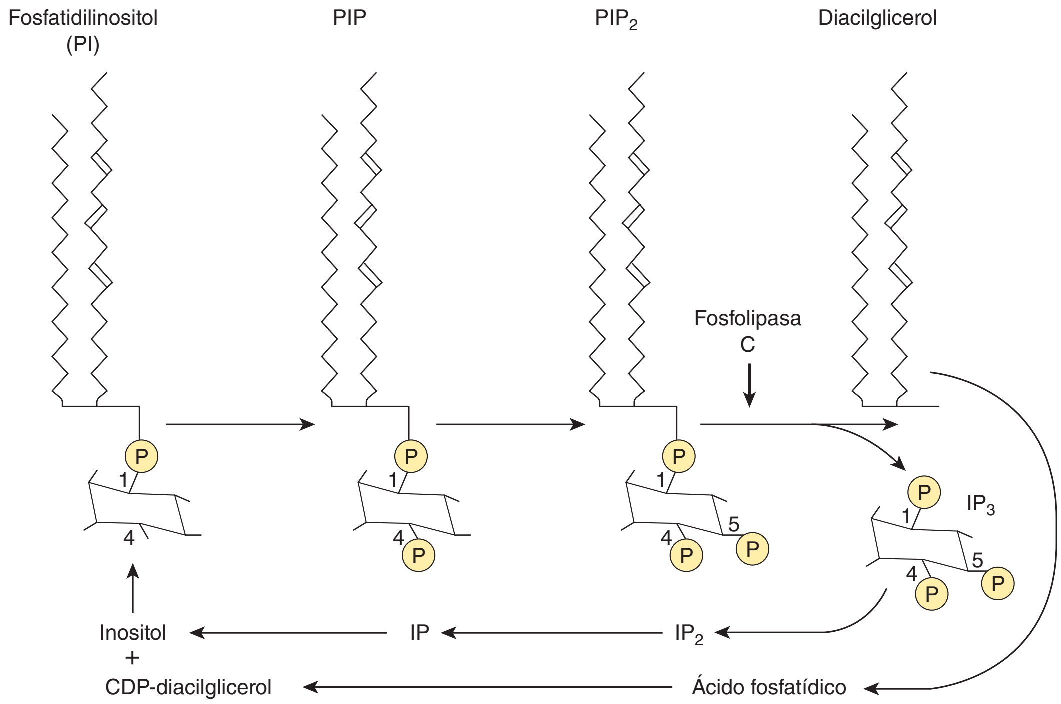


FIGURA 2-25 **Metabolismo del fosfatidilinositol en las membranas celulares.** El fosfatidilinositol sufre fosforilaciones sucesivas para dar origen a fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP) y más tarde a fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP_2). La fosfolipasa C_β y la fosfolipasa Cγ catalizan el desdoblamiento de PIP_2 a inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. También pueden formarse otros fosfatos de inositol y derivados del fosfatidilinositol. El trifosfato de inositol se desfosforila hasta inositol y el diacilglicerol se metaboliza a difosfato de citosina (CDP)-diacilglicerol. El CDP-diacilglicerol y el inositol se combinan para formar fosfatidilinositol, completando del ciclo. (Modificada de Berridge MJ: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem J 1984;220:345.)

fodiesterasa que desdoblan cAMP son inhibidas por metilxantinas, como cafeína y teofilina. Como consecuencia, estos compuestos pueden aumentar los efectos hormonales y de transmisión mediados por cAMP. El AMP cíclico activa una de las proteínas cinasas dependientes de nucleótidos cíclicos (**proteína cinasa A [PKA]**) que, al igual que la proteína cinasa C, cataliza la fosforilación de proteínas, cambia su conformación y altera su actividad. Además, la subunidad catalítica activa de la proteína cinasa A desplaza al núcleo y origina la fosforilación de la **proteína transportadora de elementos de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico** (**CREB**). Este factor de transcripción se une al ácido desoxirribonucleico y altera la transcripción de diversos genes.

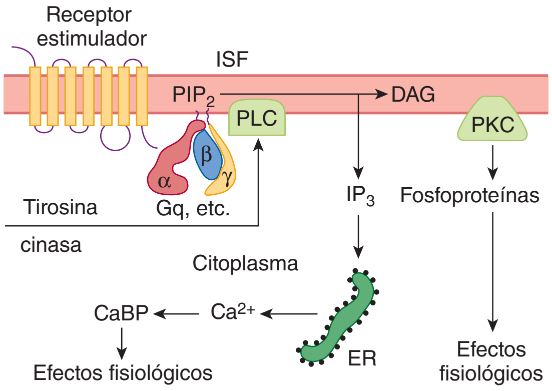


FIGURA 2-26 **Representación esquemática de la liberación de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) como segundos mensajeros.** La unión del ligando con el receptor acoplado con la proteína G activa a la fosfolipasa C $(PLC)_\beta$. De manera alternativa, la activación de receptores con los dominios de tirosina cinasa intracelular puede activar la fosfolipasa Cγ. La hidrólisis resultante de fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2) produce IP_3, que libera iones calcio (Ca^{2+}) del retículo endoplásmico (ER) y diacilglicerol, que activa a la proteína cinasa C (PKC). CaBP, proteínas transportadoras de iones calcio; ISF, líquido intersticial.

PRODUCCIÓN DE cAMP POR LA ADENILIL CICLASA

La adenilil ciclasa es una proteína de la membrana que tiene 12 regiones transmembrana. Se han descrito 10 isoformas de esta enzima y cada una posee propiedades reguladoras distintas, lo cual hace posible que la vía del cAMP se ajuste a las necesidades específicas de los tejidos. Las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) generan activación, en tanto las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i) inactivan a la adenilil ciclasa (fig. 2-28). Cuando se une el ligando apropiado al receptor estimulador, la subunidad $G_s\alpha$ activa una de las adenilil ciclasas. Por el contrario, cuando el ligando apropiado se vincula con un receptor inhibidor, la subunidad $G_1\alpha$ inhibe a la adenilil ciclasa. Los receptores son específicos y responden con umbrales bajos sólo a un ligando o un grupo selecto de ligandos relacionados. No obstante, las proteínas G heterotriméricas median los efectos estimuladores e inhibidores originados por diferentes ligandos. Además, ocurre un efecto cruzado entre el sistema de fosfolipa-

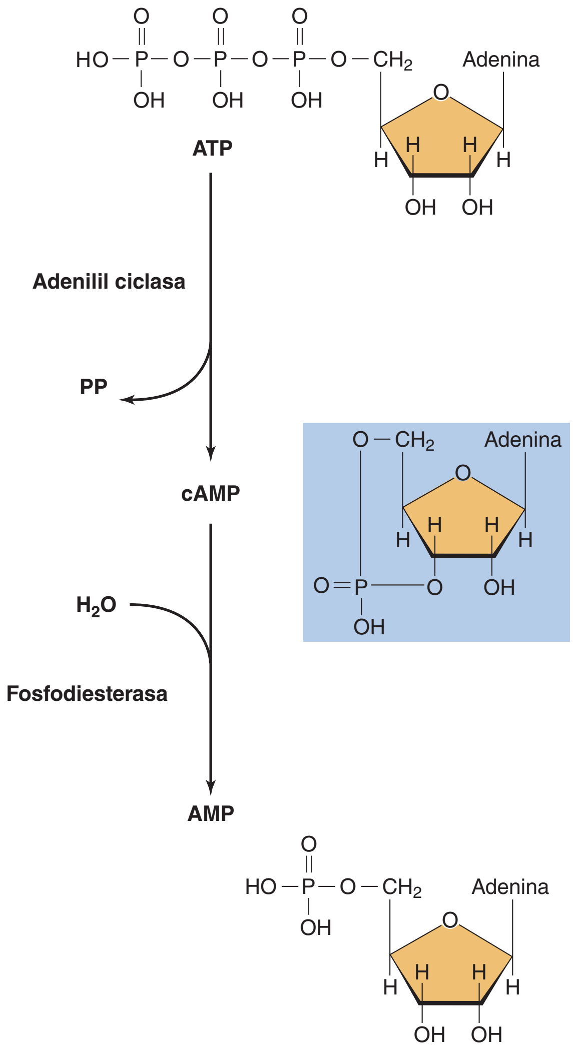


FIGURA 2-27 Síntesis y metabolismo del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último es un segundo mensajero que se forma por desdoblamiento de ATP por acción de la adenilil ciclasa, el cual, a su vez, es desdoblado por acción de la enzima fosfodiesterasa.

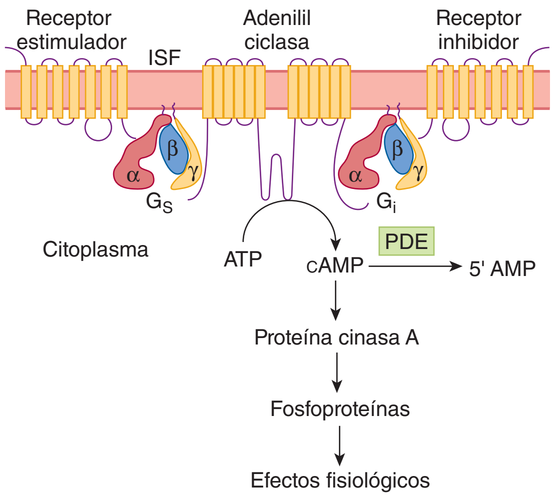


FIGURA 2-28 Sistema del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La activación de la adenilil ciclasa cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) a cAMP. Este último activa a la proteína cinasa A, que causa la fosforilación de proteínas, generando los efectos fisiológicos. Los ligandos estimuladores se unen a los receptores estimuladores y activan a la adenilil ciclasa a través de la proteína G heterotrimérica estimuladora (G_s). Los ligandos inhibidores bloquean a la adenilil ciclasa a través de receptores inhibidores y de la proteína G heterotrimérica inhibidora (G_i). ISF, líquido intersticial.

sa C y el sistema de adenilil ciclasa, porque varias de las isoformas de esta última son estimuladas por calmodulina. Por último, los efectos de la proteína cinasa A y de la proteína cinasa C son muy amplios y pueden verse afectados de manera directa o indirecta por la actividad de la adenilil ciclasa. La relación estrecha entre la activación de las proteínas G y las adenilil ciclasas permite la regulación espacial de la producción de cAMP. Todos estos acontecimientos y otros hacen posible el ajuste fino de la respuesta de dicho monofosfato para un resultado fisiológico particular en la célula.

Dos toxinas bacterianas tienen efectos importantes sobre la adenilil ciclasa y son mediadas por proteínas G. Una subunidad A de la **toxina del cólera** cataliza la transferencia de ADP ribosa a un residuo de arginina en la mitad de la subunidad α de G_s. Esto bloquea la actividad de GTPasa, con estimulación prolongada de la adenilil ciclasa. La **toxina de tos ferina** cataliza la ribosilación de ADP de un residuo de cisteína cerca de la región carboxilo terminal de la subunidad α de G_i. Además de las implicaciones de estas alteraciones en procesos patológicos, ambas toxinas se utilizan para investigación básica de la función de proteínas G. La forscolina es un fármaco que también estimula la actividad de adenilil ciclasa por acción directa sobre la enzima.

GUANILIL CICLASA

Otro nucleótido cíclico de importancia fisiológica es el **monofosfato de guanosina cíclico** (**GMP cíclico** o **cGMP**). Éste es importante en las células de los conos y los bastones para la visión. Asimismo, hay conductos iónicos regulados por cGMP y éste activa la cinasa dependiente de cGMP, con la producción de diversos efectos fisiológicos.

Las guanilil ciclasas constituyen una familia de enzimas que cataliza la formación de cGMP. Se conocen dos formas **(fig. 2-29)**. Una tiene un dominio extracelular amino terminal que es un receptor, un dominio único transmembrana y una porción citoplásmica con actividad catalítica de guanilil ciclasa. Se han identificado tres de tales guanilil ciclasas. Dos son receptores para péptido natriurético auricular (ANP; también conocido como factor natriurético auricular) y un tercero se une a la enterotoxina de *Escherichia coli* y al polipéptido gastrointestinal guanilina. La otra forma de guanilil ciclasa es soluble, contiene un grupo hem y no está unida a la membrana. Parece haber varias isoformas de enzimas intracelulares, las cuales son activadas por el óxido nítrico (NO) y los compuestos que lo contienen.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento se han tornado gradualmente más importantes en muchos aspectos de la fisiología. Son polipéptidos y proteínas que por conveniencia se dividen en tres grupos. Uno de ellos está constituido por agentes que favorecen la multiplicación o el desarrollo de diversos tipos de células, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

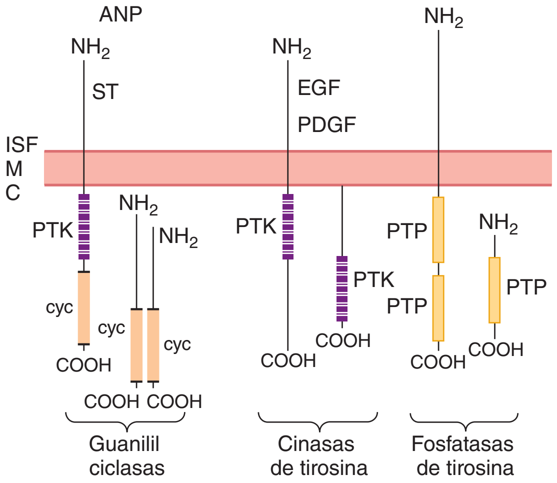


FIGURA 2-29 **Representación esquemática de las ciclasas de guanililo, las cinasas de tirosina y las fosfatasas de tirosina.** ANP, péptido natriurético auricular; C, citoplasma; cyc, dominio de la guanilil ciclasa; EGF, factor de crecimiento epidérmico; ISF, líquido intersticial; M, membrana celular; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PTK, dominios de la tirosina cinasa; PTP, dominios de la fosfatasa de tirosina; ST, enterotoxinas de *E. coli*. (Modificada de Koesling D, Böhme E, Schultz G: Guanylyl cyclases, a growing family of signal transducing enzymes. FASEB J 1991;5:2785.)

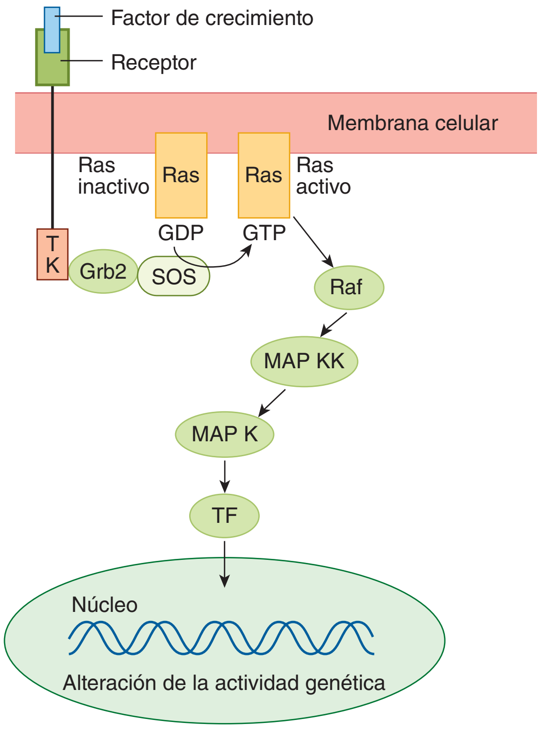


FIGURA 2-30 **Una de las vías directas por medio de las cuales los factores de crecimiento alteran la actividad genética.** TK, dominio de tirosina cinasa; Grb2, controlador activador de Ras; Sos, activador de Ras; Ras, producto del gen ras; MAP K, proteína cinasa activada por mitógeno; MAP KK, cinasa de cinasa MAP; TF, factores de transcripción. Hay comunicación cruzada entre esta vía y la vía del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), al igual que con las vías de trifosfato de inositol-diacilglicerol (IP$_3$-DAG).

(IGF-I), activinas e inhibinas y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se han descrito más de 20 de estos factores. Las citocinas conforman un segundo grupo de factores, los cuales son producidos por macrófagos y linfocitos, así como por otras células; son importantes en la regulación del sistema inmunitario (cap. 3). De nuevo, se han descrito más de 20 sustancias de este grupo. El tercer grupo está constituido por factores estimuladores de las colonias, que regulan la proliferación y la maduración de eritrocitos y leucocitos.

Los receptores para factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y muchos otros factores que aceleran la multiplicación y el crecimiento celulares, tienen un solo dominio que abarca la membrana, con un dominio intracelular de tirosina cinasa (fig. 2-29). Cuando el ligando se une a un receptor de tirosina cinasa, en primer lugar causa la dimerización de los receptores similares. La dimerización origina activación parcial de los dominios intracelulares de tirosina cinasa y la fosforilación cruzada para la activación plena de cada uno. Una de las vías activadas por fosforilación conduce, a través de Ras (una proteína G pequeña), a proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y, por último, a la producción de factores de transcripción en el núcleo que alteran la expresión genética (fig. 2-30).

Los receptores para citocinas y los factores estimuladores de las colonias difieren de los otros factores de crecimiento en cuanto a que la mayor parte de ellos no tiene dominios de tirosina cinasa en sus porciones citoplásmicas y algunos muestran poca o ninguna cola citoplásmica. No obstante, inician la actividad de la tirosina cinasa en el citoplasma. En particular, activan las denominadas tirosinas cinasas de Janus (**JAK**) en el citoplasma (fig. 2-31). Éstas a su vez fosforilan proteínas **transductoras de señales de la transcripción activada** (**STAT**). Estas últimas, fosforiladas, forman homodímeros y heterodímeros y se desplazan hacia el núcleo, donde actúan como factores de transcripción. Hay cuatro JAK conocidas para mamíferos y siete proteínas transductoras de señales de la transcripción activada conocidas. Es de interés que la vía cinasas de tirosina Janus-proteínas transductoras de señales de la transcripción activada (JAK-STAT) puede activarse por la hormona de crecimiento y es otra vía directa importante de la superficie celular al núcleo. Es de importancia que las vías de Ras y JAK-STAT son complejas y hay comunicación cruzada entre ellas y con otras vías de señalización mencionadas antes.

Por último, nótese que el tema de segundos mensajeros y señalización intracelular es sumamente complejo, con múltiples vías e interacciones. En un libro como éste, sólo es posible enumerar y mencionar en general la información que será de utilidad para que el lector comprenda el resto de los aspectos de la fisiología (**Recuadro clínico 2-9**).

HOMEOSTASIS

El entorno real de las células corporales es el componente intersticial de líquido extracelular. El funcionamiento normal de las células depende de la constancia de este líquido y no es de sorprender que los animales multicelulares hayan desarrollado un número inmenso de mecanismos reguladores para mantenerlo en equilibrio. Para describir "los diversos procesos fisiológicos que sirven para restablecer el estado normal, una vez que éste ha sido alterado", W. B. Cannon acuñó el término **homeostasis**. Las propiedades amortiguadoras de los líquidos corporales y los ajustes renales y respiratorios para corregir la presencia de cantidades excesivas de ácidos o álcalis son

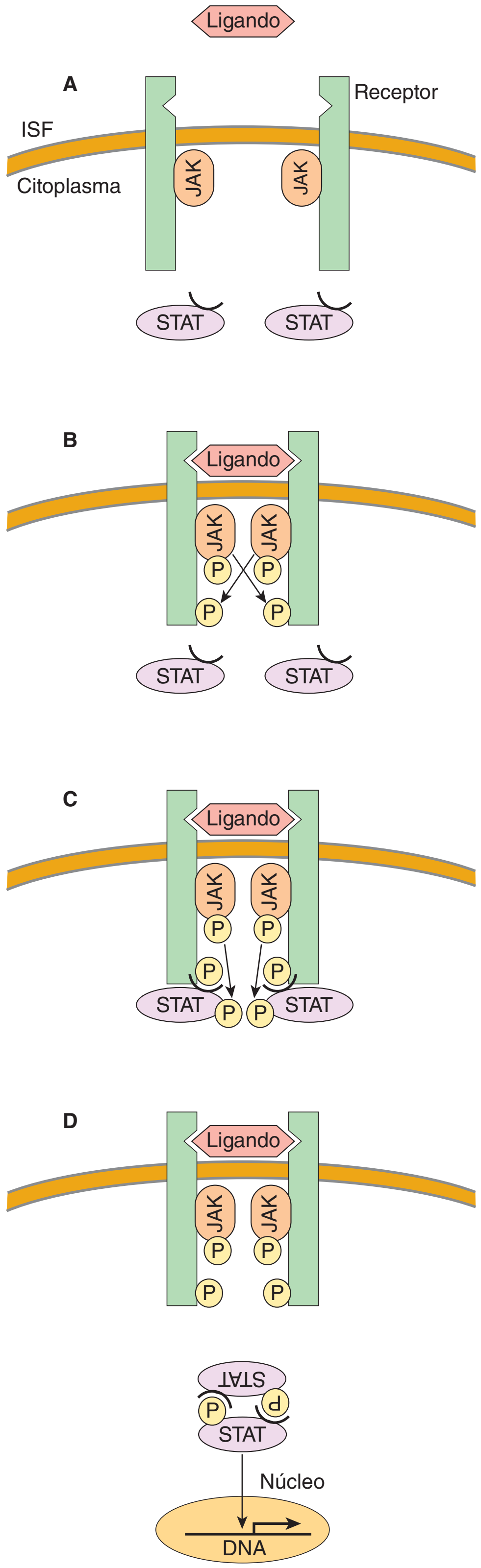


FIGURA 2-31 Transducción de señales a través de la vía cinasas de tirosina Janus-transductores de señales de la transcripción activada (JAK-STAT). A) El ligando se une produciendo la dimerización del receptor. **B)** Activación y fosforilación de tirosina de JAK. **C)** JAK fosforila a STAT. **D)** STAT se polimeriza y se desplaza hacia el núcleo, donde se une a elementos de respuesta en el ácido desoxirribonucleico (DNA). (Modificada de Takeda K, Kishimoto T, Akira S: STAT6: Its role in interleukin 4-mediated biological functions. J Mol Med 1997;75:317.)

RECUADRO CLÍNICO 2-9

Enfermedades causadas por receptores y proteínas G

Muchas entidades patológicas han sido rastreadas hasta mutaciones en los genes para receptores. Por ejemplo, las mutaciones de receptores con pérdida de la función que originan trastornos han sido detectadas para el receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol y el receptor de insulina. Otras enfermedades son generadas por la producción de anticuerpos contra receptores. Así, los anticuerpos contra los receptores de hormona estimulante de tiroides (TSH) causan enfermedad de Graves y los anticuerpos contra receptores nicotínicos de acetilcolina originan miastenia grave.

Un ejemplo de pérdida de la función del receptor es la diabetes insípida nefrógena que es causada por pérdida de la capacidad de los receptores mutados de vasopresina V2 para mediar la concentración de la orina. Los receptores mutantes pueden incrementar o perder su función. Una mutación de ganancia de función del receptor de iones calcio propicia inhibición excesiva de la secreción de hormona paratiroidea e hipocalcemia hipercalciúrica familiar. Las proteínas G pueden causar mutaciones con reducción o incremento de la función que producen enfermedades **(cuadro 2-6)**. En una modalidad de seudohipoparatiroidismo, una proteína G heterotrimérica estimuladora α no responde a la hormona paratiroidea, lo cual genera síntomas de hipoparatiroidismo sin disminución en las concentraciones circulantes de hormona paratiroidea. La testotoxicosis es un padecimiento interesante que combina la pérdida y la ganancia de la función. En este trastorno, una mutación activadora de proteína G heterotrimérica α estimuladora causa secreción excesiva de testosterona y maduración sexual prepuberal. Sin embargo, esta mutación es sensible a temperatura y se activa únicamente con temperaturas relativamente bajas de los testículos (33°C). A 37°C, la temperatura normal del resto del cuerpo, se sustituye por el decremento de la función con la producción de hipoparatiroidismo y disminución de la respuesta a la hormona estimulante de tiroides. Una mutación activadora diferente en proteína G heterotrimérica estimuladora α se vincula con áreas de pigmentación cutánea con bordes rugosos e hipercortisolismo, el síndrome de McCune-Albright. Esta mutación aparece durante el desarrollo fetal, creando un mosaico de células normales y anómalas. Una tercera mutación en la proteína G heterotrimérica estimuladora α reduce su actividad intrínseca de trifosfatasa de guanosina. Como consecuencia, es mucho más activa de lo normal y se produce monofosfato de adenosina cíclico en exceso. Este proceso da lugar a hiperplasia y, por último, a neoplasia en las células somatotropas de la hipófisis anterior. 40% de los tumores somatotropos que causan acromegalia contiene mutaciones somáticas de este tipo.

ejemplos de mecanismos homeostáticos. Hay incontables ejemplos y gran parte de la fisiología revisa los mecanismos reguladores que actúan para preservar el equilibrio del medio interno. Muchos de estos procesos reguladores operan con base en el principio de retroalimentación negativa; las desviaciones de un punto de ajuste normal dado son detectadas por un sensor y las señales provenientes de éste desencadenan cambios compensadores que continúan hasta que se alcanza de nuevo el punto de ajuste.

CUADRO 2-6 Ejemplos de anomalías causadas por mutaciones con pérdida o ganancia de la función de proteínas G heterotriméricas acopladas a receptores y proteínas G

Sitio	Tipo de mutación	Enfermedad
Receptor		
Opsinas de conos	Pérdida	Ceguera al color
Rodopsina	Pérdida	Nictalopía congénita; dos modalidades de retinitis pigmentosa
Vasopresina V_2	Pérdida	Diabetes insípida electrógena relacionada con el cromosoma X
ACTH	Pérdida	Deficiencia familiar de glucocorticoides
LH	Ganancia	Pubertad precoz masculina familiar
TSH	Ganancia	Hipertiroidismo familiar no autoinmunitario
TSH	Pérdida	Hipotiroidismo familiar
Iones calcio	Ganancia	Hipocalcemia hipercalciúrica familiar
Tromboxano A_2	Pérdida	Hemorragia congénita
Endotelina B	Pérdida	Enfermedad de Hirschsprung
Proteína G		
$G_s\,\alpha$	Pérdida	Seudohipotiroidismo tipo 1a
$G_s\,\alpha$	Ganancia/pérdida	Testotoxicosis
$G_s\,\alpha$	Ganancia (mosaicismo)	Síndrome de McCune-Albright
$G_s\,\alpha$	Ganancia	Adenomas somatotropos con acromegalia
$G_i\,\alpha$	Ganancia	Tumores ováricos y suprarrenales

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides; G_s, proteína G heterotrimérica estimuladora; G_i, proteína G heterotrimérica inhibidora.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La célula y los organelos intracelulares están rodeados de membranas semipermeables. Las membranas biológicas poseen un centro de bicapa de lípidos, lleno de proteínas estructurales y funcionales, mismas que contribuyen en gran medida a las propiedades semipermeables de las membranas mencionadas.
- Las células contienen diversos organelos que realizan funciones especializadas. El núcleo es un organelo que contiene el DNA celular y es el sitio de transcripción. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi son importantes en el "procesamiento" de proteínas y el envío de estas últimas hacia compartimientos intracelulares específicos. Los lisosomas y los peroxisomas son organelos de membrana que contribuyen al procesamiento de proteínas y lípidos. Las mitocondrias son organelos que permiten la fosforilación oxidativa en células eucariotas y también son importantes en la señalización celular especializada.
- El citoesqueleto es una red constituida por tres tipos de filamentos que proporciona integridad estructural a la célula y un medio para el desplazamiento de los organelos y de otras estructuras. Los filamentos de actina son importantes en la contracción celular, migración y señalización. Los filamentos de actina también proporcionan la estructura básica para la contracción muscular. Los filamentos intermedios son sobre todo de tipo estructural. Los microtúbulos proveen una estructura dinámica a las células que permite el movimiento de los componentes celulares en el interior de la misma.
- Hay tres superfamilias de proteínas motoras en la célula que utilizan la energía del ATP para producir fuerza, movimiento, o ambos. La miosina es un generador de fuerza para la contracción de la célula muscular. Las miosinas celulares que interactúan con el citoesqueleto (sobre todo filamentos delgados) para participar en la contracción y en el movimiento del contenido celular. Las cinesinas y las dineínas celulares son proteínas motoras que interactúan principalmente con los microtúbulos para desplazar la carga alrededor de las células.
- Las moléculas de adhesión celular colaboran en mantener unidas las células una con otra o con la matriz extracelular y para hacer posible el inicio de la señalización celular. Hay cuatro familias principales de estas proteínas: integrinas, inmunoglobulinas, caderinas y selectinas.
- Las células contienen diferentes complejos proteínicos que actúan como conexiones con otras células o con la matriz extracelular. Las uniones estrechas proporcionan cúmulos intercelulares que unen a las células en una barrera hística regulada y también suministran un mecanismo de barrera para el movimiento de las proteínas en la membrana celular. Las uniones celulares intercomunican las células de modo que ocurra el paso directo de moléculas pequeñas entre dos células. Los desmosomas y las uniones adherentes son estructuras especializadas que conservan unidas a las células. Los hemidesmosomas y las adhesiones focales unen las células a su lámina basal.
- La exocitosis y endocitosis son fenómenos de la función vesicular que hacen posible el movimiento de proteínas y lípidos en el interior y el exterior de la célula y en la membrana plasmática. La exocitosis puede ser constitutiva o no constitutiva; ambas corresponden a procesos regulados que requieren proteínas especializadas para la función vesicular. La endocitosis es la formación de vesículas en la membrana plasmática para captar el material del espacio extracelular hacia el interior de la célula.
- Las células pueden comunicarse con otras a través de mensajeros químicos. Por lo regular, los mensajeros individuales (ligandos) se unen a un receptor en la membrana plasmática para iniciar los cambios intracelulares que conducen a los cambios fisiológicos. Las familias de receptores de membrana plasmática incluyen los conductos iónicos, receptores acoplados a proteína G o a diversos receptores vinculados con enzimas (p. ej., receptores de tirosina cinasa). Hay receptores citosólicos adicionales (p. ej., receptores de esteroides) que pueden unirse a compuestos embebidos en la membrana. La activación de receptores propicia cambios celulares que abarcan modificaciones en el potencial de membrana, activación de proteínas G heterotriméricas, incremento de las moléculas de segundo mensajero o el inicio de la transcripción.
- Los segundos mensajeros son moléculas que sufren cambios rápidos en su concentración en la célula después del reconocimiento de un mensajero primario. Moléculas que con frecuencia actúan como segundo mensajero incluyen iones calcio, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), monofosfato cíclico de guanina (cGMP), trifosfato de inositol (IP_3) y óxido nítrico (NO).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La Na, K-ATPasa electrógena desempeña una función crítica en la fisiología celular al
   A) utilizar la energía en el ATP para sacar de la célula tres iones sodio e intercambiarlos por dos iones potasio hacia el interior de la célula.
   B) usar la energía del ATP para sacar de la célula tres iones potasio e intercambiarlos por dos iones sodio hacia el interior de la célula.
   C) utilizar la energía para desplazar los iones sodio hacia el interior de la célula o los iones potasio hacia el exterior de la célula para la síntesis de ATP.
   D) usar la energía para desplazar iones sodio fuera de la célula o iones potasio hacia el interior de la célula para la síntesis de ATP.
2. Las membranas celulares
   A) contienen relativamente pocas moléculas proteínicas.
   B) poseen muchas moléculas de carbohidratos.
   C) tienen permeabilidad irrestricta a los electrólitos, pero no a las proteínas.
   D) portan un contenido proteínico y lipídico dependiente de su ubicación en el interior de la célula.
   E) tienen una composición estable a lo largo de la vida de la célula.
3. Los segundos mensajeros
   A) son sustancias que interactúan con el primer mensajero fuera de la célula.
   B) son sustancias que se unen con el primer mensajero en la membrana celular.
   C) son hormonas secretadas por las células en respuesta a la estimulación por otra hormona.
   D) median las respuestas intracelulares a diferentes hormonas y neurotransmisores.
   E) no se forman en el encéfalo.
4. El complejo de Golgi
   A) es un organelo que participa en el desdoblamiento de proteínas y lípidos.
   B) es un organelo que posee una función en el procesamiento de las proteínas después de la traducción.
   C) es un organelo que toma parte en la producción de energía.
   D) es un organelo que participa en la transcripción y la traducción.
   E) es un compartimiento subcelular que almacena proteínas para su circulación hacia el núcleo.
5. La endocitosis
   A) incluye la fagocitosis y la pinocitosis, pero no la captación de contenido extracelular mediado por clatrina o dependiente de caveolas.
   B) se refiere a la fusión de una vesícula intracelular con la membrana plasmática para verter el contenido intracelular al medio extracelular.
   C) se refiere a la invaginación de la membrana plasmática para la captación de contenido extracelular hacia la célula.
   D) se refiere al tránsito vesicular entre las diversas capas del aparato de Golgi.
6. Los receptores acoplados a proteína G
   A) son proteínas de membrana intracelular que ayudan a regular el desplazamiento en el interior de la célula.
   B) son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan a moléculas de señalización primaria extracelular para la activación de proteínas G pequeñas.
   C) son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan para unirse con moléculas de señalización primaria en el espacio extracelular, para la activación de proteínas G heterotriméricas.
   D) son proteínas intracelulares que se acoplan con moléculas de mensajero primario con transcripción.
7. Las uniones estrechas son comunicaciones intercelulares que
   A) actúan principalmente para conservar separadas a las células y facilitar el transporte a través de barreras hísticas.
   B) se desempeñan como puentes citoplásmicos regulados para compartir moléculas pequeñas entre las células.
   C) actúan como barrera para prevenir desplazamiento proteínico en el interior de la membrana celular.
   D) son componentes celulares para la exocitosis constitutiva que ocurre entre células adyacentes.
8. F-actina es un componente del citoesqueleto celular que:
   A) constituye un componente estructural para el movimiento celular.
   B) se le define como la forma “funcional” de la actina en la célula.
   C) indica las subunidades de actina que constituyen los “elementos moleculares fundamentales” de las moléculas de actina extendidas que aparecen en la célula.
   D) actúa como arquitectura molecular para comunicación de una célula con otra.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2008.

Cannon WB: *The Wisdom of the Body.* Norton, 1932.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. McGraw-Hill, 1998.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2nd ed. Saunders, Elsevier, 2008.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3rd ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO

3

Inmunidad, infección e inflamación

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia de la inmunidad, sobre todo con respecto a la defensa del cuerpo contra microorganismos invasores.
- Definir los tipos de células circulantes e hísticas que contribuyen a las respuestas inmunitaria e inflamatoria.
- Describir cómo los fagocitos pueden destruir las bacterias interiorizadas.
- Identificar las funciones de los factores de crecimiento hemopoyéticos, citocinas y quimiocinas.
- Delinear las funciones y mecanismos de la inmunidad innata, adquirida, humoral y celular.
- Comprender las bases de las respuestas inflamatorias y la cicatrización de heridas.

INTRODUCCIÓN

Como un sistema expuesto, el cuerpo se defiende de manera continua de microorganismos invasores potencialmente dañinos, como bacterias, virus y otros microbios. Esto se logra mediante la respuesta del sistema inmunitario, que se subdivide en innata y de adaptación (o adquirida). El sistema inmunitario está compuesto por células efectoras especializadas que perciben y responden a antígenos ajenos y otros patrones moleculares que no existen en los tejidos humanos. De igual manera, el sistema inmunitario elimina las células propias del cuerpo que envejecieron o que son anormales, como las cancerosas. Por último, a veces los tejidos normales del hospedador se convierten en el blanco de un ataque inmunitario inadecuado, como en las enfermedades autoinmunitarias o en situaciones en las que las células normales se dañan como testigos inocentes cuando el sistema inmunitario monta una respuesta inflamatoria contra un invasor. La descripción completa de todos los aspectos de la inmunología moderna rebasan los objetivos de esta obra. Sin embargo, el estudiante de fisiología debe tener un conocimiento práctico de las funciones inmunitarias y su regulación, debido a la apreciación cada vez mayor de las formas en las cuales el sistema inmunitario puede contribuir a la regulación fisiológica normal en diversos tejidos, así como las contribuciones de los efectores inmunitarios a la fisiopatología.

CÉLULAS INMUNITARIAS EFECTORAS

Muchas células inmunitarias efectoras circulan en la sangre como los leucocitos. Además, la sangre es el conducto para las células precursoras que después se transforman en células inmunitarias de los tejidos. Las células inmunitarias circulantes incluyen **granulocitos** (**PMN, leucocitos polimorfonucleares**), que incluyen **neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos** y **monocitos**. Estas células amplifican aún más las respuestas inmunitarias después de su migración extravascular, al igual que los **macrófagos** hísticos (derivados de monocitos) y las **células cebadas** (relacionadas con los basófilos). En conjunto, estos linfocitos brindan al cuerpo defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias.

GRANULOCITOS

Todos los granulocitos tienen gránulos citoplásmicos que contienen sustancias con actividad biológica implicadas en reacciones inflamatorias y alérgicas.

La vida media promedio de un neutrófilo en la circulación es de 6 h. Por tanto, para mantener la cantidad normal en la sangre circulante es necesario producir más de 100 000 millones de neutrófilos al día. Muchos neutrófilos entran a los tejidos, sobre todo con la estimulación por infecciones o citocinas inflamatorias. Son atraídos a la superficie endotelial por moléculas de adhesión celular denominadas selectinas y recubren al endotelio. Luego se unen con firmeza a las moléculas para adhesión de neutrófilos de la familia de la integrina. A continuación se introducen a través de las paredes de los capilares, entre las células endoteliales, por un proceso llamado **diapédesis**. Muchos de los neutrófilos que salen de la circulación entran al tubo digestivo y al final son eliminados del cuerpo.

La invasión bacteriana del cuerpo desencadena la **respuesta inflamatoria**. Se estimula a la médula ósea para que produzca y libere grandes cantidades de neutrófilos. Los productos bacterianos interactúan con factores plasmáticos y células para producir agentes que atraen a los neutrófilos al área infectada (**quimiotaxis**). Los agentes quimiotácticos, que son parte de una gran familia creciente de **quimiocinas** (véase más adelante), incluyen un componente del sistema del complemento (C5a); leucotrienos y polipéptidos provenientes de linfocitos, células cebadas y basófilos. Otros factores plasmáticos actúan sobre las bacterias para hacerlas "apetecibles" para los fagocitos (**opsonización**). Las principales opsoninas que cubren a las bacterias son inmunoglobulinas de una clase particular (IgG) y proteínas del complemento (véase más adelante). Las bacterias cubiertas con anticuerpos se unen con receptores acoplados a proteína G en la membrana celular del neutrófilo, lo que desencadena aumento de la actividad motriz de la célula, exocitosis y la llamada explosión respiratoria. El aumento de la actividad motriz favorece el englobamiento rápido de la bacteria por endocitosis (**fagocitosis**). Mediante la **exocitosis**, los gránulos del neutrófilo liberan su contenido hacia las vacuolas fagocíticas que contienen a las bacterias y también hacia el espacio intersticial (**desgranulación**). Los gránulos contienen varias proteasas más proteínas antimicrobianas llamadas **defensinas**. Además, se activa la enzima **oxidasa de NADPH** que está unida a la membrana celular, con lo que se producen metabolitos tóxicos de oxígeno. La combinación de éstos con las enzimas proteolíticas de los gránulos convierte al neutrófilo en una máquina destructora muy eficaz.

La activación de la oxidasa de NADPH se relaciona con un aumento intenso en la captación y metabolismo del oxígeno en el neutrófilo (**explosión respiratoria**) y generación de O_2^- mediante la reacción siguiente:

$$\text{NADPH} + \text{H}^+ + 2\text{O}_2 + \rightarrow \text{NADP}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{O}_2^-$$

O_2^- es un **radical libre** que se forma por la adición de un electrón al O_2. Dos O_2^- reaccionan con dos H^+ para formar H_2O_2 en una reacción catalizada por la variante citoplásmica de la dismutasa de superóxido (SOD-1):

$$\text{O}_2^- + \text{O}_2^- + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{SOD-1}} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$$

O_2^- y H_2O_2 son oxidantes que actúan como bactericidas efectivos, pero H_2O_2 se convierte en H_2O y O_2 por acción de la enzima **catalasa**. La variante citoplásmica de SOD contiene zinc y cobre. Se encuentra en muchas partes del cuerpo. En la **esclerosis lateral amiotrófica** (ALS; cap. 15) hay una forma de mutación genética familiar que ocasiona funcionamiento defectuoso de dichas enzimas. Por lo tanto, podría ser que se acumule O_2^- en las neuronas motoras y que las destruya, al menos en una variante de esta enfermedad progresiva y letal. Los seres humanos también tienen dos formas más de SOD codificadas por al menos un gen diferente.

Los neutrófilos también liberan **mieloperoxidasa**, que cataliza la conversión de Cl^-, Br^-, I^- y SCN^- en los ácidos correspondientes (HOCl, HOBr, etc.). Estos ácidos también son oxidantes potentes. Como el Cl^- abunda en los líquidos corporales, el principal producto es ácido hipocloroso (HOCl).

Además de la mieloperoxidasa y las defensinas, los gránulos de los neutrófilos contienen elastasa, dos metaloproteinasas que atacan al colágeno y diversas proteasas más que ayudan a destruir a los microorganismos invasores. Estas enzimas actúan en cooperación con O_2^-, H_2O_2 y HOCl formados por la acción de la oxidasa de NADPH y la mieloperoxidasa para producir una zona destructiva alrededor del neutrófilo activado. Esta zona es eficaz para destruir a los microorganismos invasores, pero en ciertas enfermedades (p. ej., artritis reumatoide), los neutrófilos también producen destrucción local de los tejidos del hospedador.

Al igual que los neutrófilos, los **eosinófilos** tienen una vida media corta en la circulación, las selectinas los atraen a la superficie de las células endoteliales, se unen con las integrinas que los fijan a la pared vascular y penetran a los tejidos por diapédesis. Al igual que los neutrófilos, liberan proteínas, citocinas y quimiocinas que causan inflamación, pero son capaces de destruir a los microorganismos invasores. Sin embargo, los eosinófilos tienen cierta selectividad en la forma en que responden y en las moléculas destructivas que secretan. Su maduración y activación en los tejidos se estimula especialmente por IL-3, IL-5 y GM-CSF (véase más adelante). Son muy abundantes en la mucosa del tubo digestivo, donde tienen un papel defensivo contra parásitos y en la mucosa de las vías respiratorias y urinarias. Los eosinófilos circulantes se incrementan en las enfermedades alérgicas como el asma y en varias enfermedades respiratorias y gastrointestinales.

Los **basófilos** también penetran a los tejidos y liberan proteínas y citocinas. Se parecen a las células cebadas, pero no son idénticos; ambas contienen histamina (véase más adelante). Cuando se activan por la fijación a antígenos específicos a las moléculas IgE adheridas a las células, liberan histamina y otros mediadores inflamatorios y participan en reacciones de hipersensibilidad inmediata. Estas reacciones van desde urticaria leve y rinitis hasta choque anafiláctico grave. Los antígenos que desencadenan la formación de IgE y la activación de los basófilos (y células cebadas) son inocuos para la mayoría de las personas y se conocen como alergenos.

CÉLULAS CEBADAS

Las **células cebadas** son células del tejido conjuntivo que tienen muchos gránulos y son abundantes en los tejidos que entran en contacto con el exterior, como la zona debajo de las superficies epiteliales. Sus gránulos contienen proteoglucanos, histamina y muchas proteasas. Al igual que los basófilos, se desgranulan cuando los alergenos se unen con moléculas de IgE dirigidas contra ellos. Participan en las respuestas inflamatorias iniciadas por inmunoglobulinas IgE e IgG (véase más adelante). La inflamación combate a los parásitos invasores. Además de su participación en la inmunidad adquirida, liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α) como respuesta a los productos bacterianos por un mecanismo independiente de los anticuerpos, por lo que participan en la **inmunidad innata** inespecífica que combate infecciones antes de que se desarrolle una respuesta inmunitaria de adaptación (véase más adelante). La desgranulación de las células cebadas sensibilizadas produce manifestaciones clínicas de alergia, incluso anafilaxia.

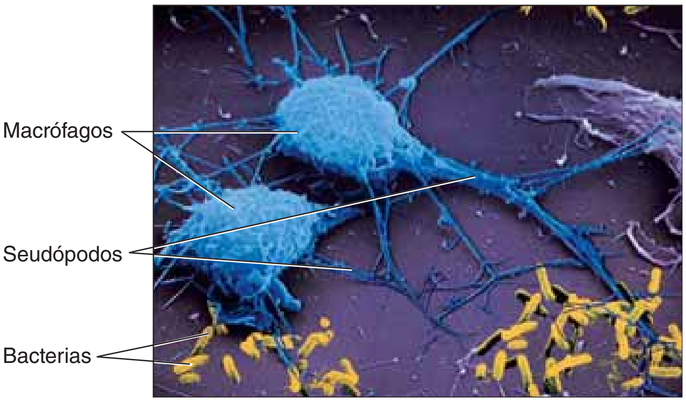


FIGURA 3-1 Macrófagos en contacto con bacterias que se preparan para englobarlas. La figura es una versión a color de un barrido con microscopio electrónico.

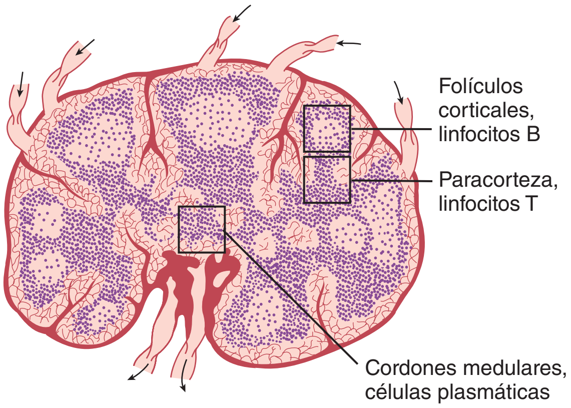

Folículos corticales, linfocitos B
Paracorteza, linfocitos T
Cordones medulares, células plasmáticas

FIGURA 3-2 Anatomía de un ganglio linfático normal. (Tomada de Chandrasoma. Reproducida con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed., McGraw-Hill, 2003.)

MONOCITOS

Los monocitos llegan al torrente sanguíneo desde la médula ósea y circulan durante casi 72 h. Luego entran a los tejidos y se convierten en **macrófagos hísticos** (fig. 3-1). Se desconoce su tiempo de vida en los tejidos, pero los datos provenientes de casos de trasplante de médula ósea en seres humanos sugieren que persisten cerca de tres meses. Al parecer no regresan a la circulación. Algunos de ellos terminan como las células gigantes multinucleadas que se observan en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la tuberculosis. Los macrófagos hísticos incluyen células de Kupffer del hígado, macrófagos alveolares en los pulmones (cap. 34) y células de la microglia en el cerebro, las cuales provienen de la circulación. Antes se denominaban **sistema reticuloendotelial**, pero parece más apropiado el término genérico **sistema de macrófagos hísticos**.

Los macrófagos se activan por las citocinas liberadas de los linfocitos T, entre otros. Los macrófagos activados migran como respuesta a estímulos quimiotácticos y envuelven y destruyen a las bacterias mediante procesos casi siempre similares a los que ocurren en los neutrófilos. Tienen un función clave en la inmunidad (véase más adelante). También secretan hasta 100 sustancias diferentes, incluidos factores que tienen efectos sobre los linfocitos y otras células, prostaglandinas de la serie E y factores promotores de la coagulación.

LINFOCITOS

Los linfocitos son elementos clave en la inmunidad adquirida (véase más adelante). Después del nacimiento, se forman algunos linfocitos en la médula ósea. Sin embargo, la mayor parte se produce en los ganglios linfáticos (fig. 3-2), timo y bazo a partir de células precursoras que originalmente provinieron de la médula ósea y se procesaron en el timo (linfocitos T) o en el equivalente de la bolsa de Fabricio (linfocitos B; véase más adelante). Los linfocitos entran a la circulación sanguínea casi siempre a través de los vasos linfáticos. En un momento dado, sólo 2% de los linfocitos del cuerpo está en la sangre periférica. Casi todos los restantes están en los órganos linfoides. Se calcula que en los seres humanos alrededor de 3.5×10^{10} linfocitos alcanzan la circulación, sólo a través del conducto torácico, pero esta cifra incluye células que regresan a los linfáticos y por tanto, pasaron por el conducto torácico más de una vez. En el capítulo 20 se revisan los efectos de las hormonas corticosuprarrenales sobre los órganos linfoides, los linfocitos circulantes y los granulocitos.

Durante el desarrollo fetal y en menor grado durante la edad adulta, los precursores de los linfocitos provienen de la médula ósea. Los que pueblan el timo (fig. 3-3) se transforman en linfocitos T. En las aves, los precursores que se almacenan en la bolsa de Fabricio, una estructura linfoide cercana a la cloaca, se transforman en linfocitos B. Los mamíferos no tienen bolsa y la transformación a linfocitos B ocurre en órganos **equivalentes de la bolsa de Fabricio**, o sea en el hígado fetal y después del nacimiento, en la médula ósea. Después de su estancia en el timo o en el hígado, muchos de los linfocitos T y B migran a los ganglios linfáticos.

Los linfocitos T y B son indistinguibles desde el punto de vista morfológico, pero pueden identificarse por los marcadores en sus membranas celulares. Los linfocitos B se diferencian en **células plasmáticas** y **linfocitos B de memoria**. Existen tres tipos principales de linfocitos T: **linfocitos T citotóxicos, linfocitos T cooperadores** y **linfocitos T de memoria**. Hay dos subtipos de linfocitos T cooperadores: los linfocitos T cooperadores 1 (T_H1) que secretan IL-2 e interferón γ, se encargan sobre todo de la inmunidad celular; los linfocitos T cooperadores 2 (T_H2) secretan IL-4 e IL-5 e interactúan sobre todo con linfocitos B en relación con la inmunidad humoral. Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células trasplantadas y otras células extrañas, su desarrollo está auxiliado y dirigido por los linfocitos T cooperadores. Los marcadores en la superficie de los linfocitos se denominan por números de diferenciación (CD, *clusters of differentiation*) según sus reacciones a pruebas de anticuerpos monoclonales. La mayor parte de los linfocitos T citotóxicos presenta la glucoproteína CD8 y los linfocitos T cooperadores presentan la glucoproteína CD4. Estas proteínas están estrechamente relacionadas con los receptores de linfocitos T y pueden funcionar como correceptores. Con base en las diferencias en sus receptores y funciones, los linfocitos T citotóxicos se dividen en tipos αβ y γδ (véase más adelante). Los linfocitos citolíticos naturales (véase antes) también son linfocitos citotóxicos, aunque no son linfocitos T. Por tanto, hay tres tipos principales de linfocitos citotóxicos en el cuerpo: linfocitos T αβ, linfocitos T γδ y linfocitos citolíticos naturales (NK).

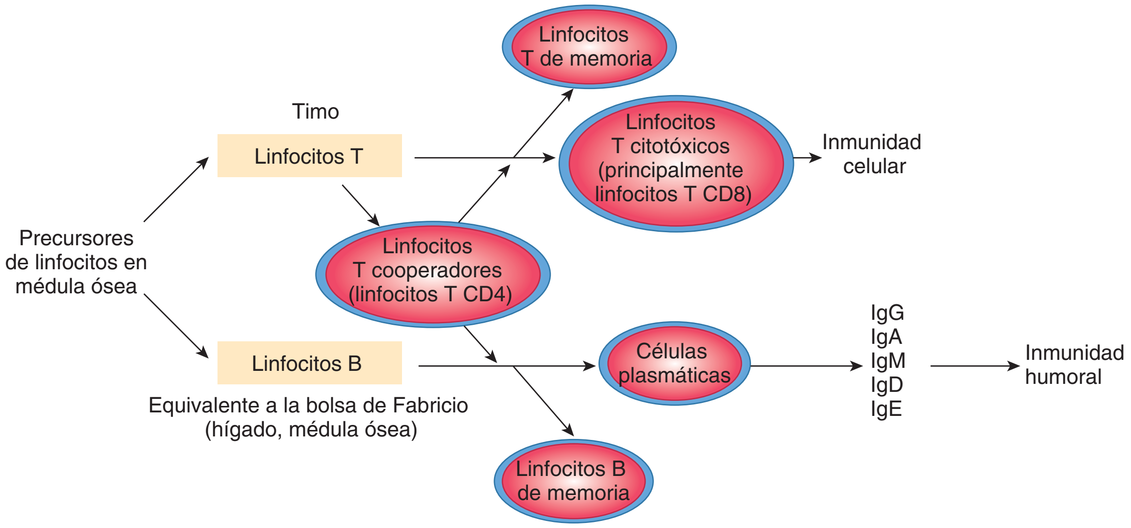

Timo
Linfocitos T
Precursores de linfocitos en médula ósea
Linfocitos T cooperadores (linfocitos T CD4)
Linfocitos T de memoria
Linfocitos T citotóxicos (principalmente linfocitos T CD8)
Inmunidad celular
Linfocitos B
Equivalente a la bolsa de Fabricio (hígado, médula ósea)
Células plasmáticas
IgG
IgA
IgM
IgD
IgE
Inmunidad humoral
Linfocitos B de memoria

FIGURA 3-3 **Desarrollo del sistema que media la inmunidad adquirida.**

LINFOCITOS B DE MEMORIA Y LINFOCITOS T

Después de la exposición a un antígeno determinado, un pequeño número de linfocitos B y T activados persisten como linfocitos B y T de memoria. Estas células se convierten con facilidad en células efectoras al haber exposición ulterior con el mismo antígeno. La capacidad para producir una respuesta acelerada con la segunda exposición a un antígeno es una característica fundamental de la inmunidad adquirida. La capacidad persiste por periodos prolongados y en algunos casos (p. ej., inmunidad al sarampión) dura toda la vida.

Después de la activación en los ganglios linfáticos, los linfocitos se dispersan por todo el cuerpo, con abundancia particular en áreas por las que los microorganismos invasores entran al cuerpo, como la mucosa de las vías respiratorias y el tubo digestivo. Esto sitúa a las células de memoria cerca de los sitios de reinfección y explica en parte la rapidez y la intensidad de su respuesta. Las quimiocinas participan guiando a los linfocitos activados hacia estos sitios.

FACTORES ESTIMULANTES DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS

En personas sanas, la producción de leucocitos está regulada con gran precisión; la producción de granulocitos aumenta en forma drástica y rápida en las infecciones. La proliferación y autorrenovación de los hemocitoblastos (HSC) depende del **factor de células madre** o **citoblastos** (**SCF**). Otros factores especifican linajes celulares particulares. La proliferación y maduración de las células que alcanzan la circulación sanguínea desde la médula ósea están reguladas por factores de crecimiento glucoproteínicos u hormonas que inducen la proliferación y maduración de una o más de las líneas celulares implicadas (cuadro 3-1). En el capítulo 38 se revisa la regulación de la producción de eritrocitos por la **eritropoyetina**. Tres factores más se llaman **factores estimulantes de colonias** (**CSF**) porque estimulan la proliferación de un solo tipo de célula madre en agar semisólido, dando origen a colonias. Los factores que estimulan la producción de células madre específicas incluyen **CSF de granulocitos y macrófagos** (**GM-CSF**), **CSF de granulocitos** (**G-CSF**) y **CSF de macrófagos** (**M-CSF**). Las interleucinas **IL-1** e **IL-6**, seguidas de **IL-3** (cuadro 3-1), actúan en secuencia para convertir las células madre pluripotenciales no comprometidas en células comprometidas. La IL-3 también se conoce como **multi-CSF**. Cada uno de los CSF tiene acción predominante, pero todos los CSF y las interleucinas tienen funciones superpuestas. Además, activan y sostienen a las células sanguíneas maduras. Es interesante que los genes para muchos de estos factores se sitúan juntos en el brazo largo del cromosoma 5; es posible que se originaran por duplicación de un gen ancestral. También resulta interesante que la hematopoyesis basal sea normal en ratones en los que se desactiva el gen para GM-CSF, lo que indica que la pérdida de un factor puede compensarse con los otros. Por otro lado, la ausencia de GM-CSF induce la acumulación de factor tensioactivo (surfactante) en los pulmones (cap. 34).

Como se explica en el capítulo 38, la eritropoyetina se produce en parte por las células renales y es una hormona circulante. Los otros factores son producto de los macrófagos, linfocitos T activados, fibroblastos y células endoteliales. En mayor medida, los factores tienen acción local en la médula ósea (Recuadro clínico 3-1).

INMUNIDAD

GENERALIDADES

Los insectos y otros invertebrados poseen solamente **inmunidad innata**; dicho sistema es desencadenado por receptores que fijan secuencias de azúcares, lípidos, aminoácidos o ácidos nucleicos que son comunes en las bacterias y en otros microorganismos, mas no aparecen en células eucariotas. Los receptores mencionados, a su vez, activan diversos mecanismos de defensa.

Los receptores están codificados en la línea germinal y su estructura fundamental no se modifica con la exposición al antígeno. En varias especies, las defensas activadas incluyen liberación de interferones, fagocitosis, producción de péptidos antibacterianos, activación del complemento y varias cascadas proteolíticas. Incluso

CUADRO 3-1 **Factores hematopoyéticos de crecimiento**

Citocina	Líneas celulares estimuladas	Origen de la citocina
IL-1	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
IL-3	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Linfocitos T
IL-4	Basófilos	Linfocitos T
IL-5	Eosinófilos	Linfocitos T
IL-6	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Células endoteliales Fibroblastos Macrófagos
IL-11	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Fibroblastos Osteoblastos
Eritropoyetina	Eritrocitos	Riñones Células de Kupffer hepáticas
SCF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
G-CSF	Granulocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
GM-CSF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos Linfocitos T
M-CSF	Monocitos	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
Trombopoyetina	Megacariocitos	Hígado, riñones

Clave: IL, interleucina; CSF, factor estimulante de colonias; G, granulocitos; M, macrófagos; SCF, factor de células madre.

Reproducido con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed., McGraw-Hill, 2010.

RECUADRO CLÍNICO 3-1

Trastornos de la función fagocítica

Se han descrito más de 15 defectos primarios en la función de los neutrófilos, junto con al menos 30 trastornos más en los que hay depresión secundaria de la función de los neutrófilos. Los pacientes con estas enfermedades son susceptibles a infecciones relativamente leves cuando sólo se afecta el sistema de neutrófilos, pero que pueden ser graves cuando se afecta también el sistema de monocitos-macrófagos hísticos. En uno de los síndromes (hipomotilidad de neutrófilos), la actina de los neutrófilos no se polimeriza en forma normal y estas células se mueven despacio. En otro, existe una deficiencia congénita de integrinas leucocíticas. En una enfermedad más grave (enfermedad granulomatosa crónica), hay una falla en la producción de O_2^- en los neutrófilos y monocitos, con la incapacidad consecuente para destruir muchas bacterias fagocitadas. En la deficiencia congénita grave de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, existen múltiples infecciones por la falta de generación del NADPH necesario para la producción de O_2^-. En la deficiencia congénita de mieloperoxidasa, el poder de destrucción microbiano está reducido porque no se forma ácido hipocloroso.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los elementos fundamentales del tratamiento de trastornos de la función fagocítica incluyen intentos escrupulosos para que la persona no se exponga a agentes infecciosos, a los que se agrega también la profilaxis con antibióticos y antimicóticos. Resulta importante que el empleo de antimicrobianos sea realizado de manera intensiva en caso de surgir infecciones. A veces se necesita cirugía para drenar abscesos y eliminar obstrucciones. El trasplante de médula ósea brinda la esperanza de una cura definitiva en trastornos graves como la enfermedad granulomatosa crónica y quienes la tienen muestran disminución notable de la esperanza de vida a causa de infecciones repetitivas y sus complicaciones, al grado que los riesgos del trasplante de médula ósea pueden parecer aceptables. Todavía no se cuenta con la genoterapia, que sería otra posibilidad aunque remota.

las plantas liberan péptidos antibacterianos como respuesta a la infección. El sistema inmunitario primitivo antes señalado también es importante en vertebrados, particularmente en la respuesta inicial a la infección. Sin embargo, en los vertebrados, la inmunidad innata es complementada por la **inmunidad adaptativa** o **adquirida**, sistema en el cual los linfocitos T y B son activados por antígenos específicos. Los linfocitos T poseen receptores destinados a moléculas de anticuerpos, que permanecen fijos a la célula. Cuando los receptores se topan con un antígeno "análogo" se estimula la proliferación del linfocito T con producción de citocinas que desencadenan la respuesta inmunitaria, incluida la de linfocitos B. Los linfocitos B activados forman clonas que producen más anticuerpos que atacan a las proteínas ajenas. Después de repeler la invasión, persiste una pequeña cantidad como células de memoria para que una segunda exposición al mismo antígeno produzca un ataque inmunitario rápido y amplificado. El fenómeno genético que condujo a la inmunidad adquirida ocurrió hace 450 millones de años en los ancestros de los vertebrados con mandíbula y es probable que se tratara de la inserción de un transposón en el genoma de tal forma que hizo posible la generación de un repertorio inmenso de receptores de linfocitos T que están presentes en el cuerpo.

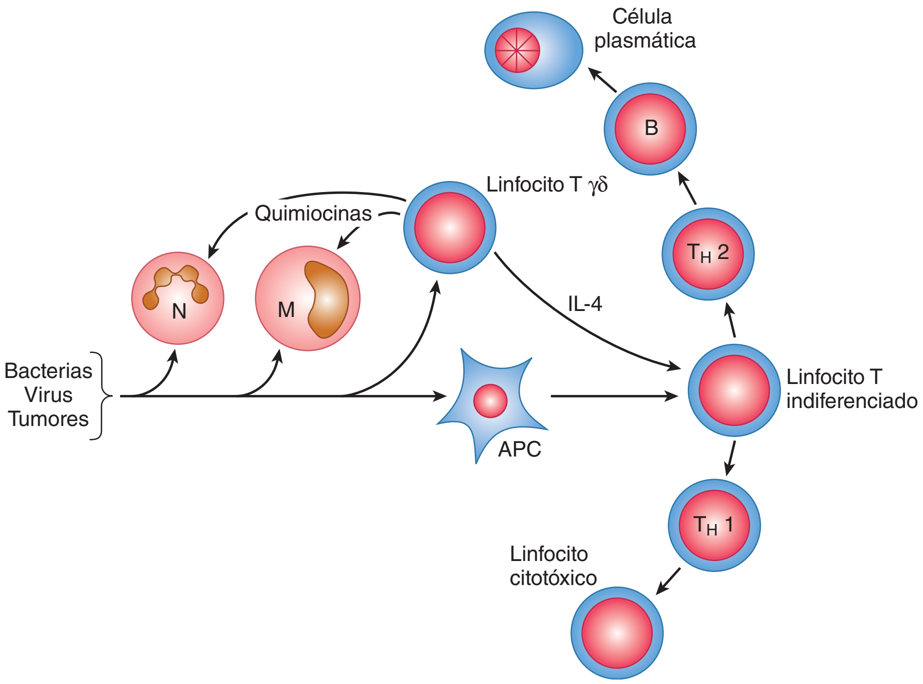


FIGURA 3-4 Forma en que las bacterias, virus y tumores desencadenan la inmunidad innata e inician la respuesta inmunitaria adquirida. Las flechas indican mediadores/citocinas que actúan sobre las células efectoras mostradas o en vías de diferenciación. APC, célula presentadora de antígeno; M, monocito; N, neutrófilo; T_H1 y T_H2, células cooperadoras T tipos 1 y 2, respectivamente.

En los vertebrados, incluidos los seres humanos, la inmunidad innata brinda la primera línea de defensa contra infecciones y también inicia la respuesta inmunitaria adquirida, más lenta, pero más específica (fig. 3-4). En los vertebrados, los mecanismos inmunitarios naturales y adquiridos también atacan tumores y tejido trasplantado de otros animales.

Cuando han sido activadas, las células inmunitarias se comunican mediante citocinas y quimiocinas. Destruyen virus, bacterias y otras células extrañas mediante la secreción de otras citocinas y activación del sistema de complemento.

CITOCINAS

Las citocinas son moléculas semejantes a hormonas que actúan casi siempre en forma paracrina para regular respuestas inmunitarias. No sólo las secretan linfocitos y macrófagos, también las células endoteliales, neuronas, células de la glia y de otros tipos. Al principio, la mayor parte de las citocinas se nombraban según su acción; por ejemplo, factor de diferenciación de linfocitos B, factor 2 estimulante de linfocitos B. Sin embargo, la nomenclatura se sistematizó con base en un acuerdo internacional bajo la denominación de **interleucinas**. Por ejemplo, el nombre del factor de diferenciación de linfocitos B se cambió a interleucina-4. El cuadro 3-2 presenta varias citocinas elegidas por su relevancia biológica y clínica, pero el alcance de este libro no abarca una lista de todas las citocinas, que ya son más de 100.

Muchos de los receptores para citocinas y factores de crecimiento hematopoyéticos (véase antes), así como los receptores para prolactina (cap. 22) y hormona del crecimiento (cap. 18) son miembros de una superfamilia de citocina-receptor que tiene tres subdivisiones o subfamilias (fig. 3-5). Los miembros de la subfamilia 1, que incluye los receptores para IL-4 e IL-7, son homodímeros. Los integrantes de la subfamilia 2, que incluye receptores para IL-3, IL-5 e IL-6, son heterodímeros. El receptor para IL-2 (y para varias citocinas) consiste en un heterodímero más una proteína no relacionada, el llamado antígeno Tac. Los otros miembros de la subfamilia 3 tienen la misma cadena γ que IL-2R. El dominio extracelular de todas las subunidades del homodímero y del heterodímero contienen cuatro residuos de cisteína conservados más un dominio Trp-Ser-X-Trp-Ser conservado y aunque las porciones intracelulares no contienen dominios catalíticos de tirosina cinasa, activan las tirosina cinasas citoplásmicas cuando el ligando se une a los receptores.

En el cuadro 3-2 se presentan los efectos de las principales citocinas. Algunas de ellas tienen efectos generalizados y paracrinos locales. Por ejemplo, IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α causan fiebre, e IL-1 aumenta el sueño de ondas lentas y reduce el apetito.

Otra superfamilia de citocinas es la de **quimiocinas**. Las quimiocinas son sustancias que atraen a los neutrófilos (véase el texto previo) y otros leucocitos a regiones de inflamación o respuesta inmunitaria. Hasta ahora se han identificado más de 40 quimiocinas y está claro que también participan en la regulación del crecimiento celular y de la angiogénesis. Los receptores para quimiocinas están acoplados con proteína G que, entre otras cosas, inducen la extensión de seudópodos con migración de la célula hacia la fuente de la quimiocina.

SISTEMA DE COMPLEMENTO

Los efectos destructivos celulares de la inmunidad innata y adquirida están mediados en parte por un sistema de más de 30 proteínas plasmáticas que al principio se denominaron **sistema de complemento** porque "complementaban" los efectos de los anticuerpos. Hay tres vías o cascadas enzimáticas distintas que activan el sistema: la **vía clásica**, desencadenada por complejos inmunitarios; la **vía de**

CUADRO 3-2 **Ejemplos de citocinas y su relevancia clínica**

Citocina	Orígenes celulares	Actividades principales	Relevancia clínica
Interleucina-1	Macrófagos	Activación de linfocitos T y macrófagos; promoción de la inflamación	Implicada en la patogenia del choque séptico, artritis reumatoide y ateroesclerosis
Interleucina-2	Linfocitos T cooperadores tipo 1 (T_H1)	Activación de linfocitos, linfocitos citolíticos naturales y macrófagos	Se usa para inducir linfocitos citolíticos activados por linfocina; se usa en el tratamiento del adenocarcinoma renal metastásico, melanoma y varios tumores más
Interleucina-4	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2), células cebadas, basófilos y eosinófilos	Activación de linfocitos, monocitos y cambio de clase de IgE	Por su capacidad para estimular la producción de IgE, participa en la sensibilización de células cebadas y por tanto, en la alergia y defensa contra infecciones por nematodos
Interleucina-5	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2), células cebadas y eosinófilos	Diferenciación de eosinófilos	El anticuerpo monoclonal contra IL-5 se usa para inhibir la eosinofilia de fase tardía inducida por antígeno en modelos animales de alergia
Interleucina-6	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2) y macrófagos	Activa linfocitos; diferenciación de linfocitos B; estimulación de la producción de proteínas de fase aguda	Se produce en exceso en la enfermedad de Castleman; actúa como factor de crecimiento autocrino en mieloma y en glomerulonefritis proliferativa mesangial
Interleucina-8	Linfocitos T y macrófagos	Quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y linfocitos T	Sus niveles aumentan en enfermedades acompañadas de neutrofilia, lo que la hace un marcador potencialmente útil de la actividad de la enfermedad
Interleucina-11	Células estromales de la médula ósea	Estimula la producción de proteínas de fase aguda	Se usa para reducir la trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer
Interleucina-12	Macrófagos y linfocitos B	Estimula la producción de interferón γ por parte de los linfocitos T cooperadores tipo 1 (T_H1) y linfocitos citolíticos naturales; induce linfocitos T_H1	Puede ser útil como adyuvante para vacunas
Factor de necrosis tumoral α	Macrófagos, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T, linfocitos B y células cebadas	Promueve la inflamación	El tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α es útil en artritis reumatoide y en enfermedad de Crohn
Linfotoxina (factor de necrosis tumoral β)	Linfocitos T_H1 y linfocitos B	Promueve la inflamación	Está implicada en la patogenia de la esclerosis múltiple y diabetes mellitus insulinodependiente
Factor de crecimiento y transformación β	Linfocitos T, macrófagos, linfocitos B y células cebadas	Inmunodepresión	Puede ser un agente terapéutico útil en la esclerosis múltiple y en la miastenia grave
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Linfocitos T, macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y linfocitos B	Promueve el crecimiento de granulocitos y monocitos	Se usa para reducir la neutropenia después de quimioterapia para tumores y en pacientes con sida tratados con ganciclovir; se usa para estimular la producción celular después del trasplante de médula ósea
Interferón-α	Células infectadas por virus	Induce resistencia celular a la infección viral	Se usa en el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con sida, melanoma, hepatitis B crónica y hepatitis C crónica
Interferón-β	Células infectadas con virus	Induce resistencia celular a la infección viral	Se usa para reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas en la esclerosis múltiple
Interferón-γ	Linfocitos T_H1 y linfocitos citolíticos naturales	Activa macrófagos, inhibe linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2)	Se usa para aumentar la destrucción de las bacterias fagocitadas en la enfermedad granulomatosa crónica

Reproducido con autorización de Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*, 2000;343:37.

la lectina con unión a manosa, que se activa cuando la lectina se une a grupos manosa en las bacterias y la **vía alternativa** o de la **properdina**, iniciada por el contacto con virus, bacterias, hongos y células tumorales. Las proteínas producidas tienen tres funciones: ayudan a destruir a los microorganismos invasores por opsonización, quimiotaxis y lisis final de las células; sirven en parte como puente entre las inmunidades innata y adquirida mediante la activación de linfocitos B y participan en la memoria inmunitaria; además favorecen la eliminación de los productos de desecho después de la apoptosis. La lisis celular, una de las principales formas en las que el sistema del complemento destruye células, se produce mediante la inserción de proteínas llamadas **perforinas** en las membranas celulares. Estas proteínas crean agujeros que permiten el flujo libre de iones y así alteran la polaridad de la membrana.

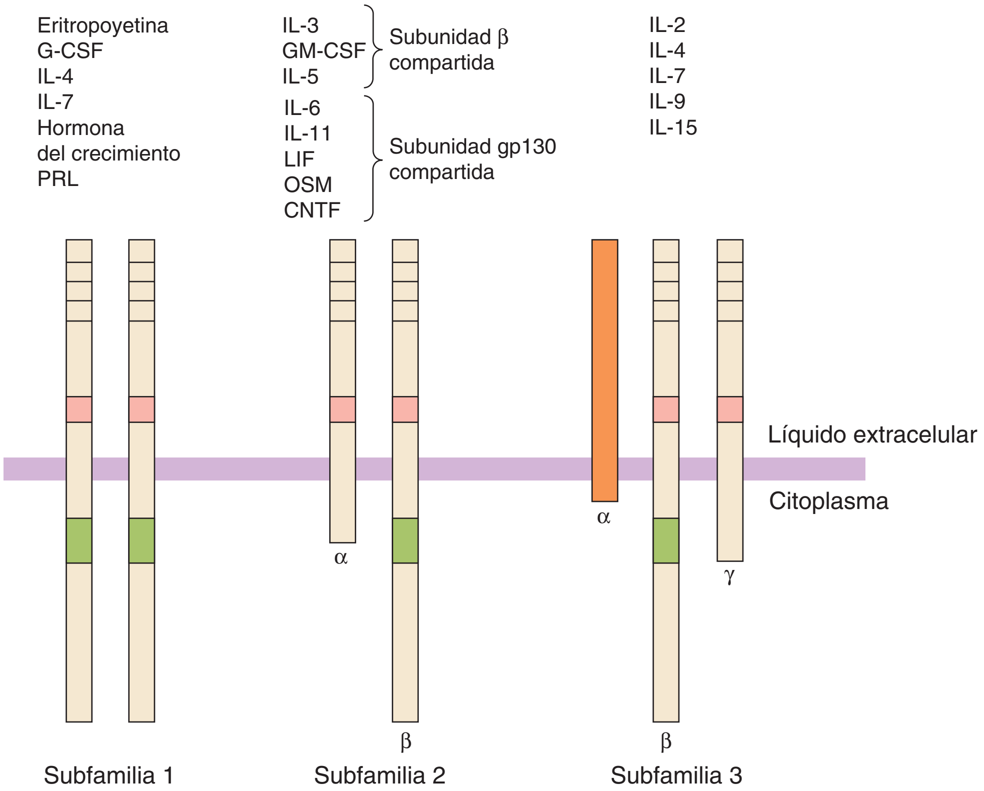


FIGURA 3-5 Miembros de las superfamilias del receptor de citocinas que muestran los elementos estructurales compartidos. Nótese que todas las subunidades, salvo la subunidad α de la subfamilia 3 tienen cuatro residuos de cisteína conservados (*cuadros en la parte superior*) y un motivo Trp-Ser-X (*rosa*). Muchas subunidades también contienen un dominio regulador crítico en las porciones citoplásmicas (*verde*). CNTF, factor neurotrófico ciliar; LIF, factor inhibidor de leucemia; OSM, oncostatina M; PRL, prolactina. (Modificada de D'Andrea AAD: Cytokine receptors in congenital hematopoietic disease. *N Engl J Med*, 1994;330:839.)

INMUNIDAD INNATA

Las células que median la inmunidad innata incluyen neutrófilos, macrófagos y **linfocitos citolíticos naturales**, que son grandes células citotóxicas diferentes de los linfocitos T y B. Todas las células mencionadas reaccionan a perfiles moleculares producidos por bacterias y otras sustancias que son características de virus, células tumorales y células de trasplante. Muchas células que no son inmunocitos específicos pueden contribuir también a las respuestas inmunitarias innatas, como las células endoteliales y las epiteliales. Las células activadas ejercen sus efectos mediante la liberación de citocinas y también, en algunos casos, de elementos del complemento y otros sistemas.

Un vínculo importante en la inmunidad innata en *Drosophila* es una proteína receptora tipo **toll**, que se une con los antígenos micóticos y activa los genes que codifican proteínas antimicóticas. Actualmente se ha identificado una lista creciente de receptores tipo toll (TLR). Uno de éstos, TLR4, se une con un lipopolisacárido bacteriano y una proteína llamada CD14; esto inicia una cascada de fenómenos intracelulares que activan la transcripción de genes para varias proteínas implicadas en las respuestas de la inmunidad innata. Esto es importante porque el lipopolisacárido producido por bacterias gramnegativas es la causa del choque séptico. El TLR2 media la respuesta a las lipoproteínas microbianas; el TLR6 colabora con el TLR2 para reconocer algunos peptidoglucanos; el TLR5 reconoce a una molécula conocida como flagelina en flagelos bacterianos y el TLR9 reconoce al DNA bacteriano. A los TLR se les conoce como **receptores de reconocimiento de perfiles** (**PRR**) porque reconocen y reaccionan a los perfiles moleculares expresados por los patógenos. Otros PRR pueden estar dentro de la célula, como las llamadas proteínas NOD. Una de ellas, NOD2, ha recibido atención como un gen "factible" que puede ocasionar un cuadro inflamatorio intestinal, la enfermedad de Crohn **(Recuadro clínico 3-2)**.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Como se indicó antes, la clave para la inmunidad adquirida es la capacidad de los linfocitos para producir anticuerpos (en el caso de los linfocitos B) o receptores de superficie celular (en el caso de los linfocitos T) que son específicos para uno de los muchos millones de agentes extraños que pueden invadir al cuerpo. Los antígenos que estimulan la producción de receptores de linfocitos T o anticuerpos casi siempre son proteínas y polipéptidos, pero también pueden formarse anticuerpos contra ácidos nucleicos y lípidos, si estos agentes se presentan como nucleoproteínas y lipoproteínas. Además pueden producirse anticuerpos contra moléculas más pequeñas en forma experimental si están unidas a proteínas. La inmunidad adquirida tiene dos componentes: humoral y celular. La **inmunidad humoral** está mediada por anticuerpos circulantes, inmunoglobulinas que corresponden a la fracción de globulinas γ de las proteínas plasmáticas. Los linfocitos B diferenciados, también conocidos como **células plasmáticas**, producen inmunoglobulinas, que activan al sistema del complemento, atacan antígenos y los neutralizan. La inmunidad humoral es una defensa importante contra las infecciones bacterianas. La **inmunidad celular** está mediada por los linfocitos T. Es la que produce las reacciones alérgicas tardías y el rechazo de trasplantes de tejido ajeno. Los linfocitos T citotóxicos atacan y destruyen a las células que portan el antígeno que las activa. Destruyen a las células mediante la inserción de perforinas (véase antes) e iniciando la apoptosis. La inmunidad celular constituye una defensa principal contra infecciones por virus, hongos y algunas bacterias, como el bacilo tuberculoso. También ayuda a defender al cuerpo contra tumores.

RECUADRO CLÍNICO 3-2

Enfermedad de Crohn

Es un trastorno crónico, recidivante y remitente que se caracteriza por inflamación transmural de los intestinos y que puede afectar cualquier punto del trayecto del tubo digestivo, pero que más a menudo se circunscribe al íleon terminal y al colon. Los enfermos muestran cambios en sus hábitos defecatorios, diarrea sanguinolenta, dolor abdominal intenso, adelgazamiento y desnutrición. Se han acumulado datos de que la enfermedad refleja la ineficacia para disminuir las respuestas inflamatorias en reacción a la flora normal en el intestino. En personas con susceptibilidad genética, al parecer las mutaciones en los genes que controlan las respuestas inmunitarias innatas (como NOD2) o los elementos reguladores de la inmunidad adquirida predisponen a la enfermedad cuando los individuos están expuestos a factores ambientales apropiados que a veces incluyen un cambio en la flora bacteriana o estrés.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En las exacerbaciones de la enfermedad de Crohn, el elemento básico del tratamiento sigue siendo la administración de dosis altas de corticoesteroides para suprimir de manera inespecífica la inflamación. Suele ser necesaria la cirugía para tratar las complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Algunas personas con la forma grave también se benefician del tratamiento continuo con fármacos inmunodepresores o el uso de anticuerpos que actúan específicamente contra el factor de necrosis tumoral α. Los probióticos, que son microorganismos terapéuticos con los que se busca restaurar "la flora normal", pueden ser útiles en la profilaxis. Sigue siendo tema de investigación intensa la patogenia de la enfermedad de Crohn y de otra enteropatía inflamatoria afín que es la colitis ulcerosa y se intenta crear tratamientos destinados específicamente contra aspectos concretos de la cascada inflamatoria que podrían participar de manera selectiva en pacientes individuales que tienen antecedentes genéticos diferentes.

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS

El número de antígenos diferentes que reconocen los linfocitos del cuerpo es enorme. Al principio, el repertorio se desarrolla sin exposición al antígeno. Las células madre se diferencian en muchos millones de linfocitos T y B diferentes, cada uno con la capacidad de responder a un antígeno en particular. Cuando el antígeno entra por primera vez al cuerpo, puede unirse directamente con los receptores apropiados de los linfocitos B. Sin embargo, una respuesta completa de anticuerpos requiere que los linfocitos B entren en contacto con los linfocitos T cooperadores. En el caso de los linfocitos T, la célula presentadora de antígeno los capta y los digiere en forma parcial. Un fragmento peptídico del antígeno se presenta a los receptores apropiados de los linfocitos T. En cualquier caso, se estimula la división celular, se forman **clonas** de células que responden a este antígeno (**selección clonal**). Las células efectoras también están sujetas a **selección negativa**, durante la cual los precursores de linfocitos reactivos con los antígenos propios se eliminan en forma normal. Esto produce **tolerancia** inmunitaria. Es este último proceso el que se supone está alterado en las enfermedades autoinmunitarias, en las que el cuerpo reacciona contra células que expresan proteínas normales y las destruye, con la inflamación acompañante que puede conducir a la destrucción de tejidos.

PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS

Las **células presentadoras de antígeno** (**APC**) incluyen células especializadas llamadas **células dendríticas** en los ganglios linfáticos y el bazo y las células dendríticas de Langerhans de la piel. Los macrófagos, los linfocitos B y tal vez muchas otras células, también pueden funcionar como células presentadoras de antígeno. Por ejemplo, en los intestinos, las células epiteliales que los revisten interiormente tal vez sean importantes para presentar antígenos provenientes de bacterias comensales.

En estas células los productos polipeptídicos de la digestión del antígeno se unen con productos proteínicos de los genes del **complejo mayor de histocompatibilidad** (**MHC**) y se presentan en la superficie de la célula. Los productos de los genes del MHC se denominan antígenos leucocíticos humanos (HLA).

Los genes del MHC, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 humano, codifican glucoproteínas y se dividen en dos clases según su estructura y función. Los antígenos clase I se componen de una cadena pesada de 45 kDa unida por enlace no covalente con la microglobulina β_2 codificada por un gen fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (fig. 3-6). Se encuentran en todas las células nucleadas. Los antígenos clase II son heterodímeros formados por una cadena α de 29 a 34 kDa unida por enlace no covalente con una cadena β de 25 a 28 kDa. Se encuentran en las células presentadoras de antígeno, incluidos los linfocitos B y en los linfocitos T activados.

Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (proteínas MHC-I) se unen sobre todo con fragmentos peptídicos derivados de proteínas sintetizadas dentro de las células. Los linfocitos T reconocen los péptidos a los que el hospedador es intolerante (p. ej., los de proteínas mutantes o víricas). La digestión de dichas proteínas se produce en complejos de enzimas proteolíticas conocidas como **proteasomas** y los fragmentos péptidos se fijan a proteínas MHC en el retículo endoplásmico. Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (proteínas MHC-II) se encargan sobre todo de productos peptídicos de antígenos extracelulares, como las bacterias, que ingresan a la célula por endocitosis y se digieren en endosomas tardíos.

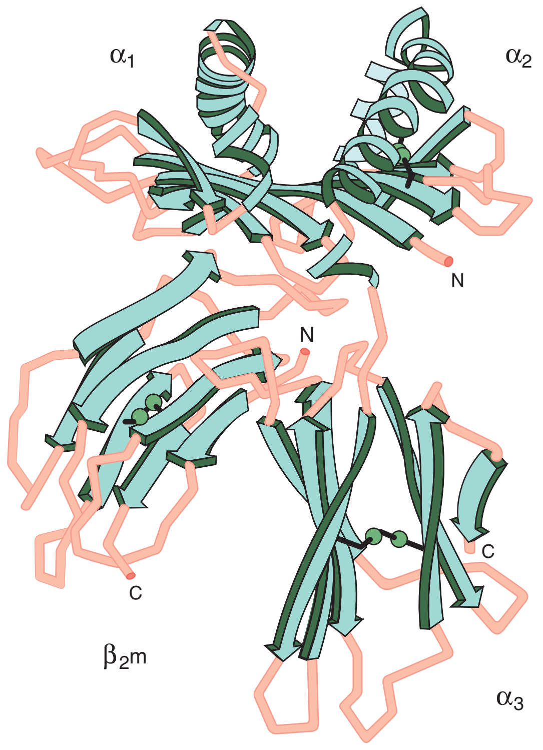

α_1
α_2
N
N
C
C
β_2m
α_3

FIGURA 3-6 Estructura del antígeno de histocompatibilidad humana HLA-A2. El saco para unión con antígeno está en la parte superior y se forma por las partes α_1 y α_2 de la molécula. La porción α_3 y la microglobulina β_2 relacionada (β_2m) están cerca de la membrana. Se omitieron la extensión de la terminal C de α_3 que aporta el dominio transmembrana y la porción citoplásmica pequeña de la molécula. (Reproducida con autorización de Bjorkman PJ et al.: Structure of the human histocompatibility antigen HLA-A2. Nature,1987;329:506.)

RECEPTORES DE LINFOCITOS T

Los complejos proteína del MHC-péptido en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen con los linfocitos T apropiados. Por lo tanto, los receptores en los linfocitos T deben reconocer una gran variedad de complejos. La mayoría de los receptores en los linfocitos T circulantes están formados por dos unidades polipeptídicas designadas α y β. Forman heterodímeros que reconocen a las proteínas del MHC y los fragmentos de antígeno con los que se combinan (fig. 3-7). Estas células se denominan linfocitos T αβ. Cerca de 10% de los linfocitos T circulantes tiene dos polipéptidos distintos en sus receptores, designados γ y δ y se llaman linfocitos T γδ. Estos linfocitos T son prominentes en la mucosa del tubo digestivo y hay evidencia de que forman un vínculo entre el sistema inmunitario innato y el adquirido mediante las citocinas que secretan (fig. 3-3).

Los CD8 se encuentran en la superficie de los linfocitos T citotóxicos que se unen con proteínas MHC-I, y CD4 se encuentra en la superficie de los linfocitos T cooperadores que se unen con proteínas MHC-II (fig. 3-8). Las proteínas CD8 y CD4 facilitan la unión de las proteínas MHC con los receptores de los linfocitos T y también fomentan el desarrollo de los linfocitos. Los linfocitos T citotóxicos CD8 destruyen a sus células blanco en forma directa, en tanto los linfocitos T cooperadores CD4 activados secretan citocinas que activan a otros linfocitos.

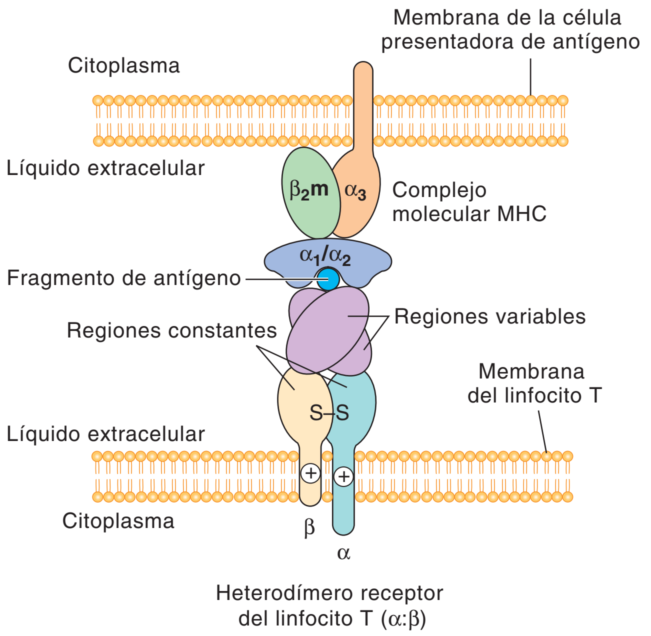

Membrana de la célula presentadora de antígeno
Citoplasma
Líquido extracelular
β_2m
α_3
Complejo molecular MHC
α_1/α_2
Fragmento de antígeno
Regiones variables
Regiones constantes
Membrana del linfocito T
S–S
Líquido extracelular
+
+
Citoplasma
β
α
Heterodímero receptor del linfocito T (α:β)

FIGURA 3-7 Interacción entre la célula presentadora de antígeno (*arriba*) y el linfocito T αβ (*abajo*). Las proteínas MHC (en este caso, MHC-I) y su fragmento peptídico antigénico se unen con las unidades α y β que se combinan para formar el receptor del linfocito T.

Los receptores del linfocito T están rodeados por moléculas y proteínas de adhesión que se unen con proteínas complementarias en la célula presentadora de antígeno cuando las dos células se unen de forma transitoria para formar la "sinapsis inmunológica" que permite la activación del linfocito T (fig. 3-7). En general, ahora se acepta que se requieren dos señales para la activación. Una se produce por la unión del antígeno digerido con el receptor del linfocito T. La otra se produce por la unión de las proteínas circundantes en la "sinapsis". Si se produce la primera señal, pero no la segunda, el linfocito T se desactiva y es incapaz de responder.

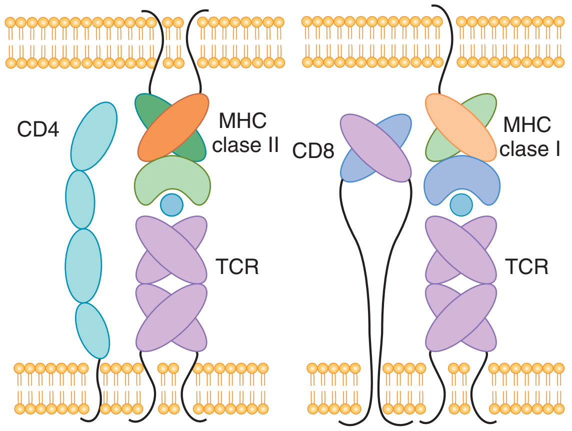

CD4
MHC clase II
TCR
CD8
MHC clase I
TCR

FIGURA 3-8 Esquema de la estructura de CD4 y CD8 y su relación con las proteínas MHC-I y MHC-II. Nótese que CD4 es una sola proteína, mientras que CD8 es un heterodímero.

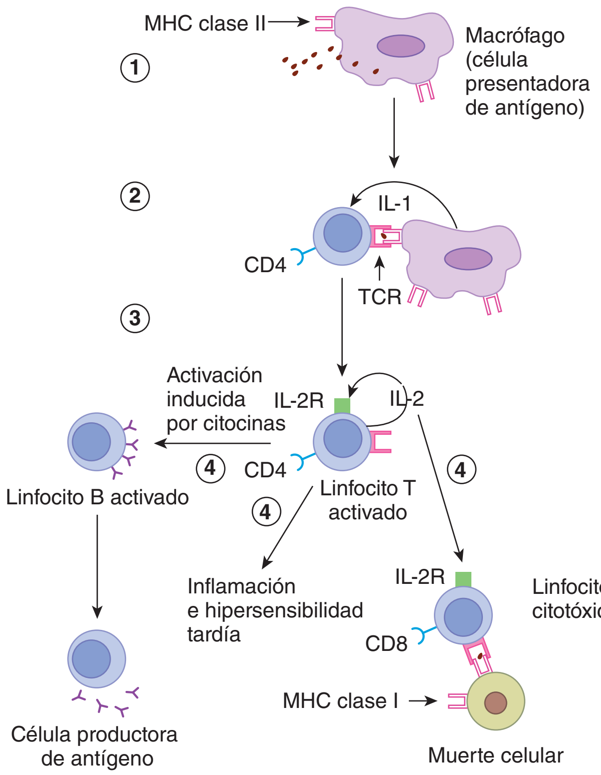

MHC clase II
①
Macrófago (célula presentadora de antígeno)
②
IL-1
CD4
TCR
③
Activación inducida por citocinas
IL-2R
IL-2
④
CD4
④
Linfocito B activado
④
Linfocito T activado
Inflamación e hipersensibilidad tardía
IL-2R
Linfocito T citotóxico
CD8
MHC clase I
Célula productora de antígeno
Muerte celular

FIGURA 3-9 **Resumen de la inmunidad adquirida.** **1)** Una célula presentadora de antígeno fagocita y digiere parcialmente un antígeno, luego presenta parte del antígeno junto con péptidos MHC (en este caso, péptidos MHC-II en la superficie celular). **2)** Se forma una "sinapsis inmunitaria" con un linfocito T CD4 indiferenciado, que se activa para producir IL-2. **3)** IL-2 actúa en forma autocrina para inducir la multiplicación celular, con lo que se forma una clona. **4)** El linfocito CD4 activado puede estimular la activación de linfocitos B y la producción de células plasmáticas, o puede activar a una célula citotóxica CD8. El linfocito CD8 también puede activarse mediante la formación de una sinapsis con una célula presentadora de antígeno MHC-I. (Reproducida con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF [eds.]: *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.)

LINFOCITOS B

Como se explicó antes, los linfocitos B pueden unirse en forma directa con los antígenos, pero deben establecer contacto con los linfocitos T cooperadores para alcanzar la activación completa y producir anticuerpos. Los principales implicados en esta función son los linfocitos de subtipo T_H2. Los linfocitos T cooperadores se desarrollan junto con el linaje T_H2 como respuesta a IL-4 (véase más adelante). Por otro lado, IL-12 estimula el fenotipo T_H1. IL-2 actúa en forma autocrina para hacer que los linfocitos T activados proliferen. La figura 3-9 resume la función de varias citocinas en la activación de los linfocitos B y T.

Los linfocitos B activados proliferan y se transforman en **linfocitos B de memoria** (véase antes) y **células plasmáticas**. Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos hacia la circulación general. Los anticuerpos circulan en la fracción globulina del plasma y, al igual que los anticuerpos en otros sitios, se denominan **inmunoglobulinas**. En realidad, las inmunoglobulinas son la forma secretada de los receptores de unión con antígeno en la membrana del linfocito B.

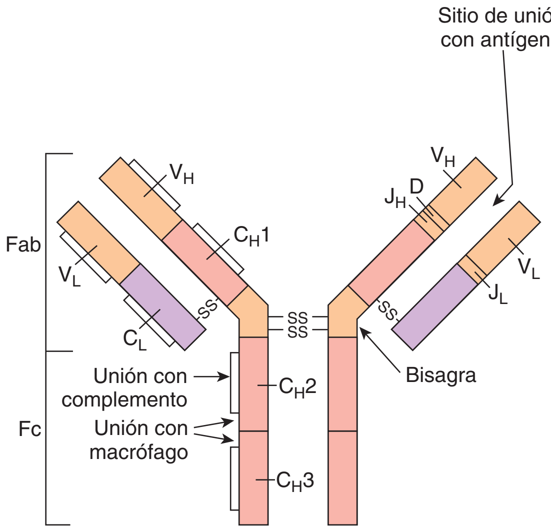


FIGURA 3-10 **Molécula típica de inmunoglobulina G.** Fab, porción de la molécula que se une con el antígeno; Fc, porción efectora de la molécula. Las regiones constantes se presentan en color rosa y púrpura, las regiones variables se muestran en color naranja. El segmento constante de la cadena pesada se subdivide en C_H1, C_H2 y C_H3. Las líneas SS indican puentes disulfuro entre segmentos. Al lado derecho, se omiten las marcas C para mostrar las regiones J_H, D y J_L.

INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos circulantes protegen al hospedador mediante la unión y neutralización de algunas toxinas proteínicas, el bloqueo de la adhesión de algunos virus y bacterias a las células, por opsonización bacteriana (véase antes) y por activación del complemento. Las células plasmáticas producen cinco tipos generales de anticuerpos inmunoglobulinas. El componente básico de todos es una unidad simétrica que contiene cuatro cadenas polipeptídicas (fig. 3-10). Las dos cadenas largas se llaman **cadenas pesadas**, las dos cortas son las **cadenas ligeras**. Existen dos tipos de cadenas ligeras, κ y λ y ocho tipos de cadenas pesadas. Las cadenas se unen mediante puentes disulfuro que permiten la movilidad hay también puentes disulfuro dentro de las cadenas. Además, las cadenas pesadas son flexibles en una región llamada bisagra. Cada cadena pesada tiene un segmento variable (V) cuya secuencia de aminoácidos es muy cambiante; un segmento de diversidad (D) en el cual el segmento de aminoácidos también es muy variable; un segmento de unión (J) cuya secuencia tiene variabilidad moderada y un segmento constante (C) con secuencia de aminoácidos constante. Cada cadena ligera tiene un segmento V, uno J y uno C. Los segmentos V forman parte de los sitios de unión con antígeno (porción Fab de la molécula [fig. 3-10]). La porción Fc de la molécula es la porción efectora, que media las reacciones iniciadas por los anticuerpos.

Dos de las clases de inmunoglobulinas contienen componentes polipeptídicos adicionales (cuadro 3-3). En las IgM, cinco de las unidades básicas de inmunoglobulina se unen alrededor de un polipéptido llamado cadena J para formar un pentámero. En las IgA, las **inmunoglobulinas secretoras**, las unidades de inmunoglobulina forman dímeros y trímeros alrededor de una cadena J y un polipéptido que proviene de las células epiteliales, el componente secretor (SC).

CUADRO 3-3 Inmunoglobulinas humanas[a]

Inmunoglobulina	Función	Cadena pesada	Cadena adicional	Estructura	Concentración plasmática (mg/100 ml)
IgG	Activación de complemento	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$		Monómero	1 000
IgA	Protección localizada en secreciones externas (lágrimas, secreciones intestinales, etc.)	α_1, α_2	J, SC	Monómero, dímero con cadena J o SC; trímero con cadena J	200
IgM	Activación del complemento	μ	J	Pentámero con cadena J	120
IgD	Reconocimiento de antígeno por linfocitos B	Δ	Monómero	3	
IgE	Actividad de reagina, libera histamina de los basófilos y células cebadas	ε	Monómero	0.05	

[a] En todos los casos, las cadenas ligeras son κ o γ.

En el intestino, las células M captan los antígenos bacterianos y virales (cap. 26) y pasan a los cúmulos subyacentes de tejido linfoide (**placas de Peyer**), donde activan a los linfocitos T indiferenciados. Luego, estos linfocitos forman linfocitos B que infiltran la mucosa gastrointestinal, respiratoria, genitourinaria, del aparato reproductor femenino y la mama. Ahí secretan grandes cantidades de IgA cuando se exponen de nuevo al antígeno original. Las células epiteliales producen el componente secretor, que actúa como un receptor para la IgA y se une con ésta. La inmunoglobulina secretora resultante pasa a través de las células epiteliales y se secreta por exocitosis. Este sistema de **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante y eficaz en todas las superficies mucosas. También se ocupa de la protección inmunitaria conferida por la leche materna de lactantes cuyo sistema inmunitario está todavía inmaduro porque en la leche de la madre se secreta IgA.

BASE GENÉTICA DE LA DIVERSIDAD DEL SISTEMA INMUNITARIO

El mecanismo genético para la producción de la inmensa cantidad de configuraciones distintas de inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B humanos es un problema biológico fascinante. La diversidad se logra en parte por el hecho de que en las moléculas de inmunoglobulina existen dos tipos de cadenas ligeras y ocho tipos de cadenas pesadas. Como se mencionó antes, hay áreas con gran variabilidad (**regiones hipervariables**) en cada cadena. La porción variable de las cadenas pesadas consiste en los segmentos V, D y J. En la familia de genes que codifican esta región, hay varios cientos de regiones codificadoras diferentes para el segmento V, alrededor de 20 para el segmento D y cuatro para el segmento J. Durante el desarrollo de los linfocitos B, se eligen al azar una región codificadora V, una D y una J, luego se recombinan para formar el gen que produce esa porción variable particular. Existe una recombinación variable similar en las regiones codificadoras de los dos segmentos variables (V y J) en la cadena ligera. Además, los segmentos J son variables porque los segmentos génicos se unen en forma imprecisa y variable (diversidad del sitio de unión) y a veces se agregan nucleótidos (diversidad de la inserción en la unión). Se calcula que estos mecanismos permiten la producción de unas 10^{15} moléculas distintas de inmunoglobulina. La mutación somática aporta una variabilidad adicional.

Existen reordenaciones génicas y mecanismos de unión similares para producir la diversidad de los receptores de los linfocitos T. En los seres humanos, la subunidad α tiene una región V codificada por uno de los casi 50 genes diferentes y una región J codificada por alguno de otros 50 genes distintos. Las subunidades β tienen una región V codificada por uno de casi 50 genes, una región D codificada por uno de dos genes y una región J codificada por uno de 13 genes. Estas regiones variables permiten la generación de hasta 10^{15} receptores distintos de linfocitos T (**Recuadro clínico 3-3** y **Recuadro clínico 3-4**).

Los defectos en estas diversas etapas de la maduración de los linfocitos B y T pueden ocasionar varios estados de inmunodeficiencia que se resumen en la **figura 3-11**.

PLAQUETAS

Las plaquetas son células circulantes con un importante papel mediador de la hemostasia. Aunque no son células inmunitarias *per se*, a menudo participan en la respuesta a la lesión hística en cooperación con las células inflamatorias (véase adelante). Tienen un anillo de microtúbulos en su periferia y una membrana con invaginaciones extensas y un sistema intrincado de canalículos en contacto con el líquido extracelular. Sus membranas contienen receptores para colágena, ADP, factor de von Willebrand de la pared vascular (véase más adelante) y fibrinógeno. Su citoplasma contiene actina, miosina, glucógeno, lisosomas y dos tipos de gránulos: 1) gránulos densos que contienen sustancias no proteínicas que se secretan como respuesta a la activación plaquetaria, incluidas serotonina, ADP y otros nucleótidos de adenina y 2) gránulos α que contienen proteínas secretadas distintas a las hidrolasas de los lisosomas. Estas proteínas incluyen factores de coagulación y **factor de crecimiento derivado de las plaquetas** (**PDGF**).

El PDGF también se produce en los macrófagos y células endoteliales. Es un dímero formado por subunidades polipeptídicas A y B. Se producen homodímeros (AA y BB) y heterodímeros (AB). El

RECUADRO CLÍNICO 3-3

Autoinmunidad

A veces el proceso que elimina anticuerpos contra autoantígenos falla y se producen diferentes **enfermedades autoinmunitarias**. Éstas pueden estar mediadas por linfocitos B o linfocitos T y pueden ser específicas para órganos o generalizadas. Incluyen diabetes mellitus tipo 1 (anticuerpos contra células B de los islotes pancreáticos), miastenia grave (anticuerpos contra los receptores colinérgicos nicotínicos) y esclerosis múltiple (anticuerpos contra la proteína básica de mielina y varios componentes más de ésta). En algunos casos, los autoanticuerpos se dirigen contra receptores y son capaces de activarlos; por ejemplo, los anticuerpos contra los receptores para TSH aumentan la actividad tiroidea y causan enfermedad de Graves (cap. 19). Otros trastornos se deben a la producción de anticuerpos contra microorganismos invasores que tienen reacciones cruzadas con los constituyentes normales del cuerpo (**mimetismo molecular**). Un ejemplo es la fiebre reumática después de una infección estreptocócica; una parte de la miosina cardiaca se parece a una porción de la proteína M estreptocócica y los anticuerpos inducidos por esta proteína atacan a la miosina y dañan el corazón. Algunos trastornos se deben a **efectos de testigo inocente**, en los que la inflamación sensibiliza a los linfocitos T cercanos y los activa, cuando de otra forma no responderían.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los trastornos autoinmunitarios se basa en los intentos de restablecer o restaurar la función dañada (como aportar la insulina exógena en la diabetes de tipo 1) y también otros esfuerzos inespecíficos para aplacar la inflamación (por medio de corticoesteroides), o de suprimir la respuesta inmunitaria. En fecha reciente se ha detectado que los fármacos que disminuyen o aplacan la función de los linfocitos B muestran alguna eficacia contra los diversos trastornos autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide y lo logran muy probablemente al interrumpir la producción de autoanticuerpos los cuales contribuyen a la patogenia de las enfermedades.

RECUADRO CLÍNICO 3-4

Trasplante de tejido

El sistema de linfocitos T es el causante del rechazo del tejido trasplantado. Cuando se trasplantan tejidos como la piel y riñones de un donador a un receptor de la misma especie, los trasplantes "se instalan" y funcionan por un tiempo, pero luego sufren necrosis y hay "rechazo" porque el receptor desarrolla una respuesta inmunitaria contra el tejido trasplantado. Esto casi siempre ocurre, incluso si el donador y el receptor son familiares cercanos y los únicos trasplantes que nunca se rechazan son los que se hacen entre gemelos idénticos.

Sin embargo, sigue siendo la única opción viable el trasplante de órganos en algunas enfermedades en fase terminal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han desarrollado varios tratamientos para resolver el rechazo de órganos trasplantados en humanos. El objetivo terapéutico es detener el rechazo sin dejar al paciente vulnerable a infecciones masivas. Una estrategia es eliminar a los linfocitos T mediante la destrucción de todas las células con división rápida con fármacos como azatioprina, un antimetabolito de la purina, pero esto vuelve a los pacientes susceptibles a las infecciones y al cáncer. Otra es administrar glucocorticoides, que inhiben la proliferación de linfocitos T citotóxicos mediante el bloqueo de la producción de IL-2, pero estos fármacos causan osteoporosis, trastornos mentales y las otras manifestaciones del síndrome de Cushing (cap. 20). En fechas más recientes se han favorecido los agentes inmunodepresores como **ciclosporina** o **tacrolimús (FK-506)**. La activación del receptor de linfocitos T normalmente aumenta el calcio intracelular, el cual actúa a través de la calmodulina para activar la calcineurina. La calcineurina desfosforila al factor de transcripción NF-AT, el cual se desplaza al núcleo y aumenta la actividad de los genes que codifican IL-2 y citocinas estimulantes relacionadas. La ciclosporina y tacrolimús evitan la desfosforilación de NF-AT. Sin embargo, estos fármacos inhiben todas las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T, además la ciclosporina causa daño renal y cáncer. Una nueva estrategia alentadora para el rechazo del trasplante es la producción de linfocitos T que no respondan mediante el uso de fármacos que bloqueen la estimulación conjunta necesaria para su activación normal (véase el texto). Los fármacos con efectividad clínica que actúan de esta forma podrían ser muy valiosos para los cirujanos de trasplantes.

PDGF estimula la cicatrización de heridas y es un mitógeno potente para el músculo liso vascular. Las paredes de los vasos sanguíneos y las plaquetas contienen factor de von Willebrand, que además de su papel en la adhesión, regula los niveles circulantes del factor VIII (véase más adelante).

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona, las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto y al **factor de von Willebrand** en la pared mediante los receptores en la membrana plaquetaria. El factor de von Willebrand es una molécula circulante muy grande que se produce en las células endoteliales. La unión induce la activación de las plaquetas, las cuales liberan el contenido de sus gránulos. El ADP liberado actúa sobre los receptores para ADP en las membranas plaquetarias para producir acumulación de más plaquetas (**agregación plaquetaria**). Los seres humanos tienen al menos tres tipos distintos de receptores para ADP plaquetario: $P2Y_1$, $P2Y_2$ y $P2X_1$. Es obvio que estos son blancos atractivos para desarrollo farmacológico; hay

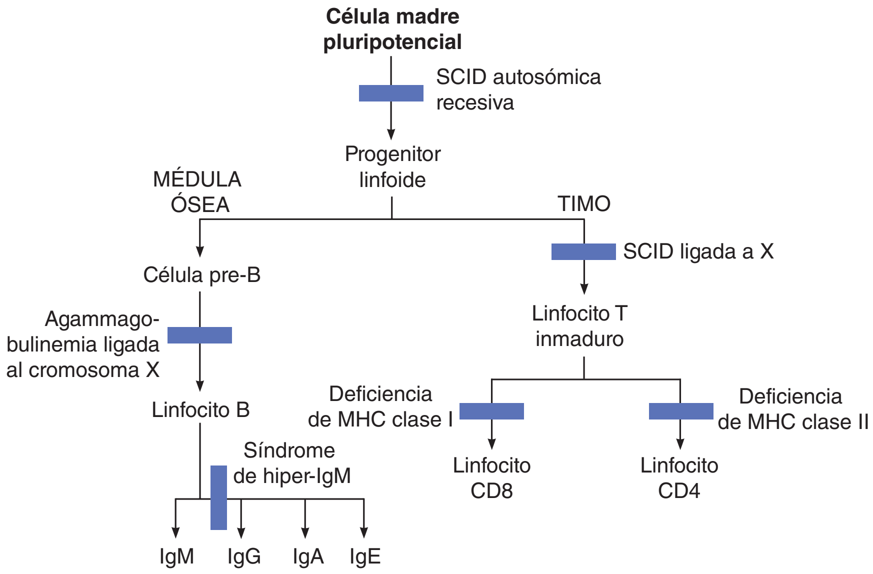


FIGURA 3-11 Sitios de bloqueo congénito de la maduración de linfocitos B y T en varios estados de inmunodeficiencia. SCID, inmunodeficiencia combinada grave. (Modificada de Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med*, 1995;333:431.)

varios inhibidores nuevos prometedores para la prevención de infarto miocárdico y accidente cerebrovascular. El **factor activador de las plaquetas** (**PAF**) es una citocina secretada por los neutrófilos y monocitos y plaquetas, que fomenta la agregación. Este compuesto también tiene actividad antiinflamatoria. Es un fosfolípido éter, 1-alquil-2-acetilgliceril-3-fosforilcolina, que se produce a partir de los lípidos de la membrana. Actúa mediante un receptor acoplado con proteína G para aumentar la producción de derivados del ácido araquidónico, incluido el tromboxano A_2. En el capítulo 31 se describe la función de este compuesto en el equilibrio entre la actividad de coagulación y anticoagulación en el sitio de lesión vascular.

La producción de plaquetas está regulada por factores estimulantes de colonias que controlan la producción de megacariocitos, más **trombopoyetina**, un factor proteínico circulante. Este factor, que facilita la maduración de los megacariocitos, se produce de manera constitutiva en el hígado y los riñones; las plaquetas tienen receptores para trombopoyetina. Por consiguiente, cuando el número de plaquetas es bajo, se une un menor porcentaje y hay más disponible para estimular la producción de plaquetas. Por el contrario, cuando la cifra de plaquetas es alta, más trombopoyetina está unida y hay menos disponible, lo que establece una forma de retroalimentación para controlar la producción de plaquetas. La porción amino terminal de la molécula de trombopoyetina tiene actividad estimulante de las plaquetas, mientras que la porción carboxilo terminal contiene muchos residuos de carbohidratos y está vinculada con la biodisponibilidad de la molécula.

Cuando el recuento plaquetario es bajo, la retracción del coágulo es deficiente y es menor la constricción de los vasos rotos. El síndrome clínico resultante (**púrpura trombocitopénica**) se caracteriza por formación fácil de equimosis y múltiples hemorragias subcutáneas. La púrpura también se puede presentar cuando el recuento plaquetario es normal y en algunos casos, las plaquetas circulantes son anormales (**púrpura trombasténica**). Las personas con trombocitosis están predispuestas a fenómenos trombóticos.

INFLAMACIÓN Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

LESIÓN LOCAL

La inflamación es una respuesta localizada compleja ante sustancias extrañas como bacterias o en algunos casos, a sustancias producidas en el interior. Incluye una secuencia de reacciones que al principio implican citocinas, neutrófilos, moléculas de adhesión, complemento e IgG. También participa el PAF, un agente con potentes efectos inflamatorios. Más tarde participan los monocitos y linfocitos. Las arteriolas del área inflamada se dilatan y la permeabilidad capilar aumenta (caps. 32 y 33). Cuando la inflamación ocurre en la piel o justo bajo ella (**fig. 3-12**), en forma característica hay enrojecimiento, hinchazón, dolor espontáneo y a la palpación. En otros sitios, es un componente clave del asma, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y muchas otras enfermedades (véase Recuadro clínico 3-2).

Cada vez hay más evidencia de que un factor de transcripción, el **factor nuclear κB** (**NF-κB**), tiene una función importante en la respuesta inflamatoria. El NF-κB es un heterodímero que existe normalmente en el citoplasma de las células unido con IκBα, que lo mantiene inactivo. Los estímulos como las citocinas, virus y oxidantes, separan NF-κB de IκBα, que luego se degrada. El NF-κB se desplaza al núcleo, donde se une con el DNA de los genes para numerosos mediadores inflamatorios, lo cual da como resultado una mayor producción y secreción. Los glucocorticoides inhiben la activación del NF-κB mediante el aumento en la producción de IκBα y quizá ésta sea la base principal de su acción antiinflamatoria (cap. 20).

RESPUESTA SISTÉMICA A LA LESIÓN

Las citocinas producidas como respuesta a la inflamación y otras lesiones, así como la infección propagada, también inducen respuestas generalizadas. Éstas incluyen alteraciones en las **proteínas de**

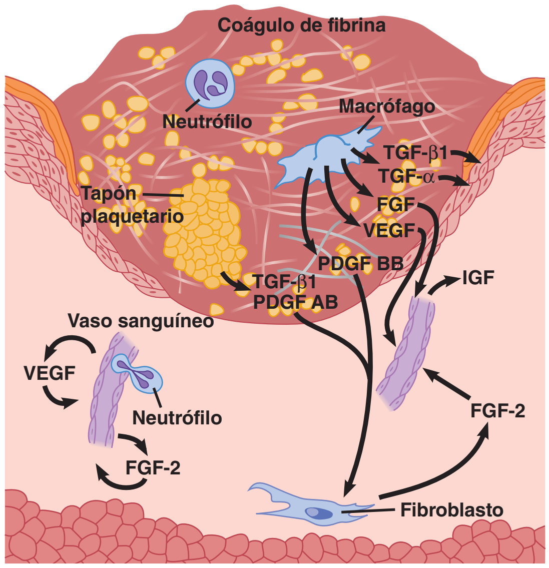


FIGURA 3-12 **Herida cutánea tres días después de la lesión, se muestran las múltiples citocinas y factores de crecimiento que influyen en el proceso de reparación.** VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Para las demás abreviaturas, véase el Apéndice. Nótese la epidermis que crece bajo el coágulo de fibrina y restaura la continuidad cutánea. (Modificada de Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, 1999;341:738.)

fase aguda plasmáticas, definidas como proteínas cuya concentración aumenta o disminuye al menos 25% después de una lesión. Muchas de las proteínas son de origen hepático. Varias de ellas se muestran en la figura 3-13. Aún no se comprenden del todo las causas de los cambios en la concentración, pero puede decirse que muchos de los cambios tienen un fin homeostático. Por ejemplo, un aumento en la proteína C reactiva activa a los monocitos e induce una mayor producción de citocinas. Otros cambios que ocurren como respuesta a la lesión incluyen somnolencia, equilibrio negativo de nitrógeno y fiebre.

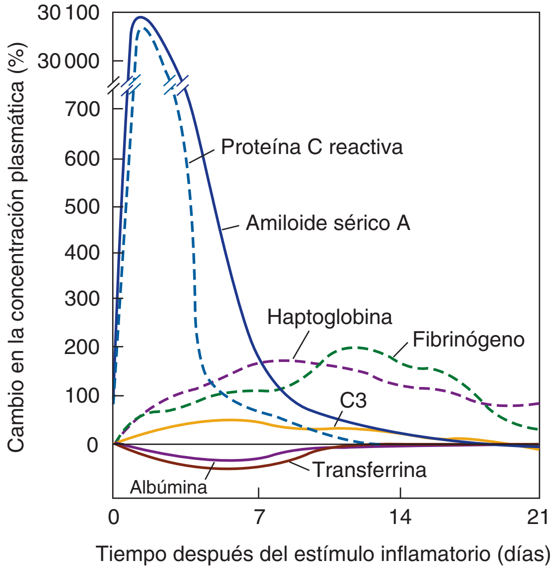


FIGURA 3-13 **Tiempos para los cambios en algunas proteínas importantes de fase aguda.** C3, componente C3 del complemento. (Modificada y reproducida con autorización de Mc Adam KP, Elin RJ, Sipe JD, Wolff SM: Changes in human serum amyloid A and C-reactive protein after ethiocholanolone-induced inflammation. J Clin Invest, 1978 Feb;61(2):390-394.)

CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Cuando se daña el tejido, las plaquetas se adhieren a la matriz expuesta mediante integrinas que se adhieren al colágeno y a la laminina (fig. 3-12). La coagulación sanguínea produce trombina, la cual fomenta la agregación y liberación de los gránulos de las plaquetas. Los gránulos plaquetarios generan una respuesta inflamatoria. Las selectinas atraen a los leucocitos, que se unen a las integrinas en las células endoteliales, lo que conduce a su extravasación a través de las paredes vasculares. Las citocinas liberadas por los leucocitos y las plaquetas aumentan las integrinas de los macrófagos, los cuales migran al área lesionada y a las integrinas de los fibroblastos y células epiteliales, los cuales median la cicatrización de la herida y la formación de la cicatriz. La plasmina ayuda a la cicatrización mediante la eliminación del exceso de fibrina. Esto favorece la migración de los queratinocitos hacia la herida para restaurar el epitelio bajo la costra. Se incrementa la síntesis de colágeno, produciendo una cicatriz. Las cicatrices alcanzan 20% de su fuerza final en tres semanas y más tarde se fortalecen más, pero nunca llegan a más de 70% de la fuerza de la piel normal.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las respuestas inmunitarias e inflamatorias están mediadas por varios tipos celulares diferentes (granulocitos, linfocitos, monocitos, células cebadas, macrófagos hísticos y células presentadoras de antígeno) que provienen sobre todo de la médula ósea y pueden circular o residir en el tejido conjuntivo.
- Los granulocitos establecen respuestas fagocíticas que rodean y destruyen bacterias. Esto se acompaña de la liberación de radicales de oxígeno y otros mediadores hacia los tejidos adyacentes que pueden causar lesión hística.
- Las células cebadas y los basófilos producen las reacciones alérgicas ante sustancias que son inocuas para las personas no alérgicas.
- Diversos mediadores solubles orquestan el desarrollo de las células inmunológicas efectoras y sus reacciones inmunitarias e inflamatorias subsiguientes.
- La inmunidad innata representa una respuesta primitiva, conservada a lo largo de la evolución, ante componentes microbianos estereotipados.
- La inmunidad adquirida se desarrolla con más lentitud que la innata, pero es duradera y más efectiva.
- Las reordenaciones genéticas confieren a los linfocitos B y T una gran variedad de receptores capaces de reconocer miles de millones de antígenos extraños.
- En condiciones normales, los linfocitos que reaccionan al cuerpo mismo se eliminan; una falla en este proceso causa una enfermedad autoinmunitaria. La enfermedad también puede ser resultado de la función o desarrollo anormales de los granulocitos y linfocitos. En estos últimos casos, casi siempre existen respuestas inmunitarias deficientes ante las amenazas microbianas.

- Las respuestas inflamatorias se producen en reacción a infecciones o lesión y permiten la resolución de la amenaza, aunque pueden dañar tejido por lo demás sano. Diversas enfermedades crónicas se producen por respuestas inflamatorias excesivas que persisten incluso después de que desapareció la amenaza o son inducidas por estímulos a los cuales no reaccionarían personas normales sanas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En un experimento, un científico trata a un grupo de ratones con un antisuero que reduce en forma notable el número de neutrófilos circulantes. En comparación con los animales del grupo testigo no tratados, los ratones con un número menor de neutrófilos se tornaron más susceptibles a la muerte inducida por inoculación bacteriana. ¿Es posible atribuir el incremento de la mortalidad al déficit relativo de alguno de los factores siguientes?
   A) Inmunidad adquirida.
   B) Oxidantes.
   C) Plaquetas.
   D) Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF).
   E) Integrinas.
2. Un estudiante universitario de 20 años acude a la enfermería en abril y señala que tiene secreción y congestión nasales, prurito en los ojos y sibilancias. Señala que en la misma época cada año presenta manifestaciones similares y que logra algún alivio con antihistamínicos que se obtienen sin receta, aunque le causan somnolencia y le dificultan estudiar. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos específicos contra el polen podría estar relacionado con los síntomas, como consecuencia de una síntesis inapropiada?
   A) IgA.
   B) IgD.
   C) IgE.
   D) IgG.
   E) IgM.
3. Si se pudiera obtener tejido de la cavidad nasal para una biopsia del paciente descrito en la pregunta 2 durante la fase sintomática: ¿en cuál de los siguientes tipos celulares muy probablemente el estudio histológico identificaría desgranulación?
   A) Células dendríticas.
   B) Linfocitos.
   C) Neutrófilos.
   D) Monocitos.
   E) Células cebadas.
4. Una compañía de biotecnología trabaja en el diseño de una estrategia terapéutica nueva contra el cáncer que comprende inducir una respuesta inmunitaria intensificada a proteínas celulares que experimentan mutación en la enfermedad. ¿Cuáles de las siguientes células o procesos inmunitarios muy probablemente **no** se necesitarán para que el tratamiento sea satisfactorio?
   A) Linfocitos T citotóxicos.
   B) Presentación de antígeno en el contexto de MHC-II.
   C) Degradación de proteasomas.
   D) Redisposiciones génicas que producen receptores de linfocitos T.
   E) Sinapsis inmunitaria.
5. La capacidad de las células sanguíneas para fagocitar patógenos y establecer una explosión respiratoria aumenta por:
   A) interleucina-2 (IL-2).
   B) factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).
   C) eritropoyetina.
   D) interleucina-4 (IL-4).
   E) interleucina-5 (IL-5).
6. Las células encargadas de la inmunidad innata se activan más a menudo por:
   A) glucocorticoides.
   B) polen.
   C) secuencias de carbohidratos en la pared celular bacteriana.
   D) eosinófilos.
   E) trombopoyetina.
7. A una persona que muestra exacerbación aguda de artritis reumatoide se le extrae líquido de la articulación de la rodilla, que está inflamada e hinchada. ¿En cuál de las proteínas siguientes se advertirá una disminución, según el análisis bioquímico de las células de inflamación identificadas en el líquido extraído?
   A) Interleucina 1.
   B) Factor de necrosis tumoral-α.
   C) Factor nuclear-κB.
   D) IκBα.
   E) Factor de von Willebrand.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Delibro G: The Robin Hood of antigen presentation. Science 2004;302:485.
Delves PJ, Roitt IM: The immune system. (Two parts.) N Engl J Med 2000;343:37,108.
Dhainaut J-K, Thijs LG, Park G (editors): *Septic Shock*. WB Saunders, 2000.
Ganz T: Defensins and host defense. Science 1999;286:420.
Karin M, Ben-Neriah Y: Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-κB activity. Annu Rev Immunol 2000; 18:621.
Samstein B, Emond JC: Liver transplant from living related donors. Annu Rev Med 2001;52:147.
Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738
Tedder TF, Steeber DA, Chen A, et al: The selectins: Vascular adhesion molecules. FASEB J 1995;9:866.
Tilney NL: *Transplant: From Myth to Reality*. Yale University Press, 2003.
Walport MJ: Complement. (Two parts.) N Engl J Med 2001;344:1058, 1140.

CAPÍTULO

4

Tejido excitable: nervios

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los diversos tipos de células de la glia y sus funciones.
- Nombrar las partes de una neurona y sus funciones.
- Describir la naturaleza química de la mielina y resumir las diferencias en las formas en que las neuronas no mielinizadas y mielinizadas conducen los impulsos.
- Definir el transporte axónico anterógrado y retrógrado.
- Describir los cambios en los conductos iónicos subyacentes a los potenciales de acción.
- Enumerar los diversos tipos de fibras nerviosas que se encuentran en el sistema nervioso de los mamíferos.
- Describir la función de las neurotrofinas.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) humano contiene alrededor de 10^{11} (100 000 millones) de **neuronas**. También contiene 10 a 50 veces este número de **células neurogliales**. El SNC es un sistema complejo; se calcula que 40% de los genes humanos participa en su formación, al menos en cierto grado. Las neuronas, los bloques de construcción básicos del sistema nervioso, evolucionaron a partir de células neuroefectoras primitivas que respondían con contracción a varios estímulos. En animales más complejos, la contracción se convirtió en la función especializada de las células musculares, mientras que la integración y transmisión de los impulsos nerviosos se han convertido en funciones especializadas de las neuronas. Las neuronas y las células gliales que rodean a los capilares cerebrales forman una unidad esencial e idónea necesaria para la función cerebral normal, incluidas actividad sináptica, homeostasia de líquido extracelular, metabolismo energético y protección neuronal. Las perturbaciones en la interacción de los elementos mencionados constituyen las bases fisiopatológicas de muchos cuadros neurológicos (como isquemia cerebral, convulsiones, enfermedades neurodegenerativas y edema cerebral).

Este capítulo describe los componentes celulares del SNC y la excitabilidad de las neuronas, las cuales son el origen de las señales eléctricas que permiten a las neuronas integrar y transmitir impulsos (potenciales de acción, potenciales de receptor y potenciales sinápticos).

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CÉLULAS NEUROGLIALES

Por muchos años después de su descubrimiento, las células neurogliales (o neuroglia) se consideraron como el tejido conjuntivo del SNC. De hecho, el sufijo *glia* significa *pegamento* en griego. Sin embargo, en la actualidad se reconoce a estas células por su función en la comunicación dentro del SNC en conjunto con las neuronas. A diferencia de las neuronas, las células neurogliales mantienen la división celular en la edad adulta y su capacidad para proliferar es notable después de una lesión cerebral (p. ej., apoplejía).

Hay dos tipos de células neurogliales en el sistema nervioso de los vertebrados: **microglia** y **macroglia**. La microglia se compone de células limpiadoras parecidas a los macrófagos hísticos, eliminan restos celulares derivados de la lesión, infección y enfermedad (p. ej., esclerosis múltiple, demencia relacionada con sida, enfermedades de Parkinson y de Alzheimer). La microglia proviene de macrófagos fuera del sistema nervioso central y carece de relación fisiológica o embriológica con otros tipos de células neurales.

Hay tres tipos de células de la macroglia: oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos (fig. 4-1). Los **oligodendrocitos** y las **células de Schwann** participan en la formación de mielina alrededor de los axones en el SNC y en el sistema nervioso periférico, respectivamente. Los **astrocitos** se encuentran en todo el cerebro,

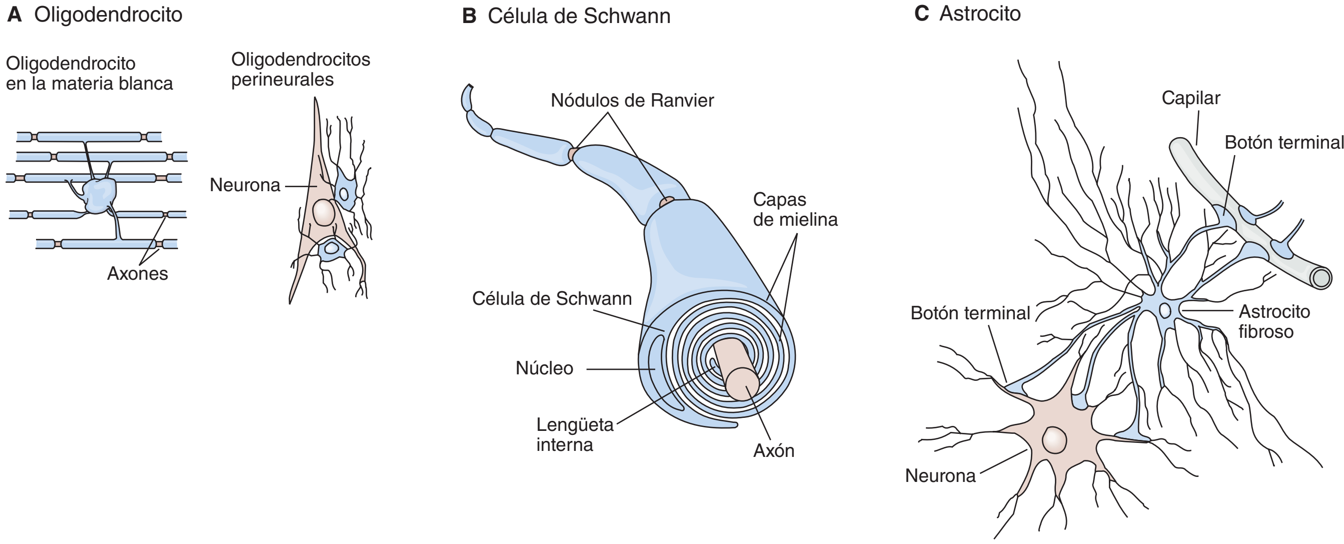

A Oligodendrocito
Oligodendrocito en la materia blanca
Oligodendrocitos perineurales
Neurona
Axones
B Célula de Schwann
Nódulos de Ranvier
Capas de mielina
Célula de Schwann
Núcleo
Lengüeta interna
Axón
C Astrocito
Capilar
Botón terminal
Botón terminal
Astrocito fibroso
Neurona

FIGURA 4-1 Los principales tipos de células neurogliales en el sistema nervioso. A) Los oligodendrocitos son pequeños, con relativamente pocas prolongaciones. Los que están en la materia blanca proporcionan mielina, los que están en la materia gris sostienen a las neuronas. **B)** Las células de Schwann aportan la mielina al sistema nervioso periférico. Cada célula forma un segmento de vaina de mielina de 1 mm de largo; la vaina asume su forma conforme la lengüeta interna de la célula de Schwann gira alrededor del axón varias veces envolviéndolo en capas concéntricas. Los intervalos entre los segmentos de mielina son los nódulos de Ranvier. **C)** Los astrocitos son las células neurogliales más abundantes en el SNC, se caracterizan por su forma estrellada. Establecen contacto con los capilares y las neuronas y se cree que tienen función nutricia. También participan en la formación de la barrera hematoencefálica. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

hay dos tipos de estas células. Los **astrocitos fibrosos**, que contienen muchos filamentos intermedios, se encuentran sobre todo en la materia blanca. Los **astrocitos protoplásmicos** se encuentran en la materia gris y tienen citoplasma granular. Ambos tipos emiten prolongaciones a los vasos sanguíneos, donde inducen a los capilares para formar las uniones ocluyentes que constituyen la **barrera hematoencefálica**. También emiten prolongaciones que envuelven las sinapsis y la superficie de las células nerviosas. Los astrocitos protoplásmicos tienen un potencial de membrana que varía con la concentración externa de potasio (K^+), pero no generan potenciales propagados. Producen sustancias con tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores mediante la captación de K^+ y de los neurotransmisores glutamato y ácido γ-aminobutírico (GABA).

NEURONAS

Las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos tienen formas y tamaños diversos. La mayoría tiene las mismas partes que la neurona motora espinal típica mostrada en la figura 4-2. El cuerpo celular (**soma**) contiene el núcleo y es el centro metabólico de la neurona. Las neuronas tienen varias prolongaciones llamadas **dendritas** que se extienden fuera del cuerpo celular y se ramifican muchas veces. En particular, en la corteza del cerebro y del cerebelo,

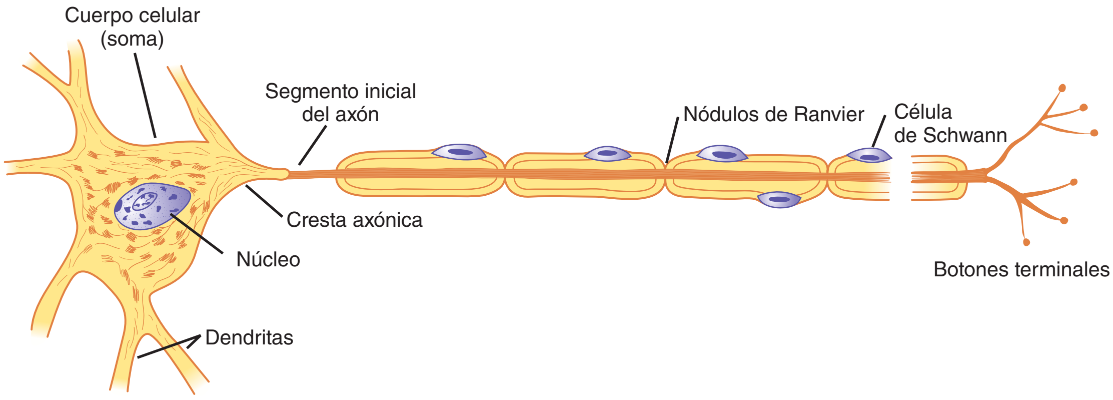
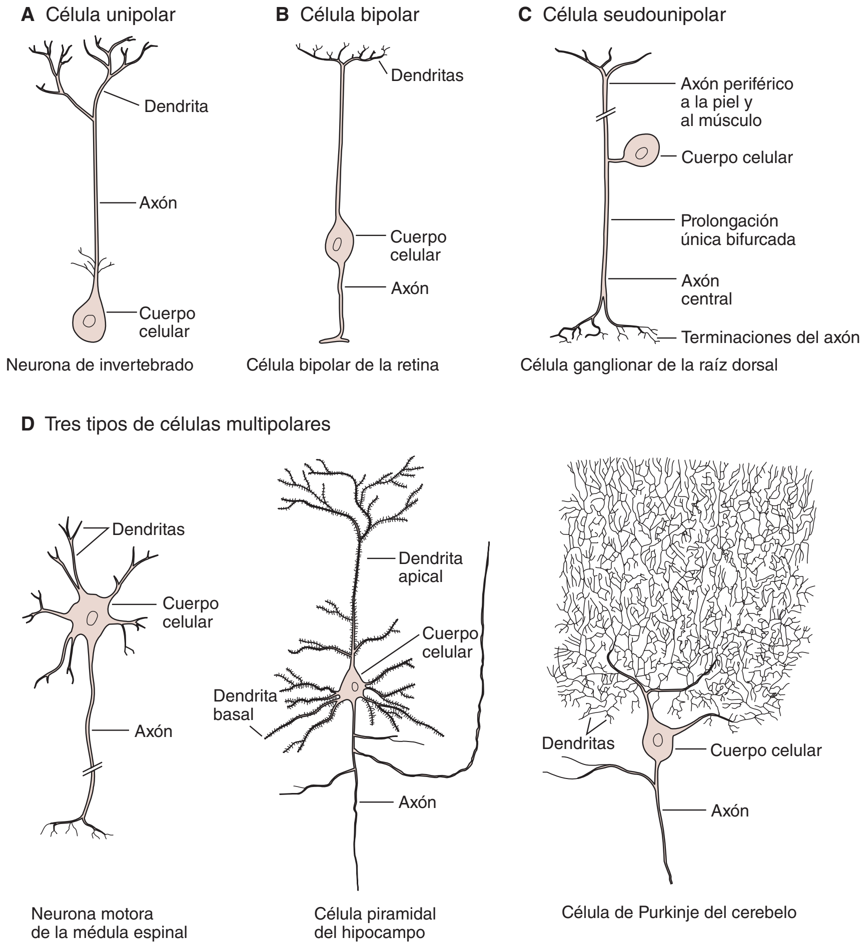

Cuerpo celular (soma)
Segmento inicial del axón
Nódulos de Ranvier
Célula de Schwann
Cresta axónica
Núcleo
Botones terminales
Dendritas

FIGURA 4-2 Neurona motora con axón mielinizado. Una neurona motora está formada por el cuerpo celular (soma) con un núcleo, varias prolongaciones llamadas dendritas y un largo axón fibroso que se origina en la cresta axónica. La primera parte del axón se llama segmento inicial. Las células de Schwann forman una vaina de mielina que rodea al axón, excepto en su parte final y en los nódulos de Ranvier. Los botones terminales se localizan en las terminaciones nerviosas.



A Célula unipolar

Neurona de invertebrado

B Célula bipolar

Célula bipolar de la retina

C Célula seudounipolar

Célula ganglionar de la raíz dorsal

D Tres tipos de células multipolares

Neurona motora de la médula espinal

Célula piramidal del hipocampo

Célula de Purkinje del cerebelo

FIGURA 4-3 **Algunos tipos de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos.** **A)** Las neuronas unipolares tienen una prolongación, con distintos segmentos que sirven como superficies receptoras y terminaciones liberadoras. **B)** Las neuronas bipolares tienen dos prolongaciones especializadas: una dendrita que lleva información a la célula y un axón que transmite información desde la célula. **C)** Algunas neuronas sensitivas tienen una subclase de células bipolares llamadas células seudounipolares. Conforme la célula se desarrolla, una sola prolongación se divide en dos y ambas funcionan como axones, uno se dirige a la piel o músculo y el otro a la médula espinal. **D)** Las células multipolares tienen un axón y muchas dendritas. Los ejemplos incluyen las neuronas motoras; células piramidales del hipocampo con dendritas en el vértice y en la base y las células cerebelares de Purkinje con un árbol dendrítico en un solo plano. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

las dendritas tienen pequeñas proyecciones abultadas llamadas **espinas dendríticas**. Una neurona típica tiene también un largo **axón** fibroso que se origina en un área algo engrosada del cuerpo celular, la **cresta axónica**. La primera porción del axón se denomina **segmento inicial**. El axón se divide en **terminaciones presinápticas**, cada una de las cuales termina en varios **botones sinápticos**, también llamados **botones terminales**. Contienen gránulos o vesículas en los que se almacenan los transmisores sinápticos que secretan los nervios. Según el número de proyecciones que surjan del cuerpo celular, las neuronas pueden clasificarse en **unipolares**, **bipolares** y **multipolares** (fig. 4-3).

La terminología convencional usada para las partes de una neurona funcionan lo suficientemente bien para las neuronas motoras y las interneuronas, pero surgen problemas con los términos "dendritas" y "axones" cuando se aplican a otros tipos de neuronas que se encuentran en el sistema nervioso. Desde el punto de vista funcional, las neuronas casi siempre tienen cuatro zonas importantes: 1) una zona receptora o dendrítica, en la que se integran los múltiples cambios de potenciales generados por las conexiones sinápticas; 2) un sitio donde se generan los potenciales de acción propagados (el segmento inicial en las neuronas motoras espinales, el primer nódulo de Ranvier en las neuronas sensitivas cutáneas); 3) un axón que transmite los impulsos propagados a las terminaciones nerviosas, y 4) las terminaciones nerviosas, donde los potenciales de acción inducen la liberación de los transmisores sinápticos. El cuerpo celular a menudo se localiza en la zona dendrítica final del axón, pero puede estar dentro del axón (p. ej., neuronas auditivas) o unido al lado del axón (p. ej., neuronas cutáneas). Su localización no implica diferencia en lo concerniente a la función receptora de la zona dendrítica y la función transmisora del axón.

Los axones de muchas neuronas están mielinizados, o sea adquieren vainas de **mielina**, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón (fig. 4-1B). En el sistema nervioso periférico, la mielina se forma cuando una célula de Schwann envuelve su membrana hasta 100 veces. Luego la mielina se compacta cuando las porciones extracelulares de una proteína de membrana, la proteína cero

RECUADRO CLÍNICO 4-1

Enfermedades desmielinizantes

La conducción normal de potenciales de acción depende de las propiedades aislantes de la **mielina**. Por lo tanto, los defectos en la mielina pueden tener consecuencias neurológicas adversas importantes. Un ejemplo es la **esclerosis múltiple** (**MS**), una enfermedad autoinmunitaria que afecta a más de tres millones de personas en el mundo, casi siempre inicia entre los 20 y 50 años de edad y afecta a las mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor que a los varones. Al parecer la causa de la MS incluye factores genéticos y ambientales. Es más frecuente en personas caucásicas que viven en países con clima templado, incluidos países de Europa, el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos y el sureste de Australia. Los desencadenantes ambientales incluyen la exposición temprana a virus como el virus Epstein-Barr y a los virus del sarampión, herpes, varicela o influenza. En la MS hay anticuerpos y leucocitos que atacan la mielina, lo que causa inflamación y lesión de la vaina y al final también de los nervios que rodea. La pérdida de mielina produce fuga de K^+ a través de los conductos activados por voltaje, hiperpolarización y falla de los potenciales de acción. El cuadro inicial suele consistir en **paraparesias** (debilidad en las extremidades pélvicas) que a veces se acompañan de espasticidad leve e hiperreflexia; **parestesias**; insensibilidad; incontinencia urinaria, e intolerancia al calor. En la exploración clínica a menudo se advierte **neuritis óptica** que se caracteriza por visión borrosa, cambios en la percepción de colores, defectos campimétricos visuales (**escotoma central**), dolor con los movimientos oculares; **disartria** y **disfagia**. Los síntomas por lo común son exacerbados cuando aumenta la temperatura corporal o la ambiental. La evolución de la enfermedad es muy variable. En la forma más común llamada **MS recidivante-remitente** surgen repentinamente episodios transitorios que duran semanas o meses para desaparecer poco a poco. Años después surgen a veces episodios y al final no se produce la recuperación total. Muchos de los pacientes más adelante terminan por mostrar una evolución constante hacia el empeoramiento y sólo tienen leves periodos de remisión (**MS progresiva-secundaria**). Otros tienen la forma progresiva de la enfermedad en que no se producen periodos de remisión (**MS progresiva-primaria**). El diagnóstico de MS es muy difícil, casi siempre se retrasa hasta que ocurren múltiples episodios con deficiencias separadas en tiempo y espacio. Las **pruebas de conducción nerviosa** permiten detectar disminución en la velocidad de conducción en las vías motoras y sensitivas. El análisis del líquido cefalorraquídeo permite detectar la presencia de bandas **oligoclonales** indicativas de una reacción inmunitaria anormal contra la mielina. La valoración más definitiva es la **imagen por resonancia magnética** (**MRI**), donde se visualizan múltiples áreas cicatrizadas (escleróticas) en el cerebro. Las placas mencionadas suelen manifestarse en las regiones periventriculares de los hemisferios cerebrales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe cura de la esclerosis múltiple, pero el tratamiento usado con más frecuencia para aplacar la inflamación que se intensifica durante una recidiva son los **corticoesteroides** (como la **prednisona**). Por ejemplo, las inyecciones diarias de **interferones** β suprimen la respuesta inmunitaria para aplacar su intensidad y lentifican su evolución. El **acetato de glatiramer** puede bloquear el ataque del sistema inmunitario, en la mielina. El **natalizumab** interfiere en la capacidad que tienen las células inmunitarias posiblemente lesivas para desplazarse de la corriente sanguínea y pasar al sistema nervioso central. En un estudio clínico reciente en que se valoró el tratamiento para disminuir el número de linfocitos B con **rituximab**, que es un anticuerpo monoclonal contra CD20, se observó que la evolución de la enfermedad se lentificaba en personas menores de 51 años a quienes se había diagnosticado la forma progresiva-primaria de MS. En otra investigación clínica reciente se advirtió que la administración oral de **fingolimod** lentificó la evolución de la forma recidivante-remitente de MS; dicho fármaco inmunodepresor actúa al secuestrar linfocitos en los ganglios linfáticos, con lo cual limita su acceso al SNC.

(P_0), se fijan con las porciones extracelulares de P_0 en la membrana yuxtapuesta. Varias mutaciones del gen para P_0 causan neuropatías periféricas; se han descrito 29 mutaciones distintas que causan síntomas que varían desde leves hasta graves. La vaina de mielina envuelve al axón, excepto en su terminación y en los **nódulos de Ranvier**, constricciones periódicas de 1 μm situadas a intervalos aproximados de 1 mm (fig. 4-2). La función aislante de la mielina se describe más adelante en este capítulo. No todas las neuronas están mielinizadas; algunas son **amielínicas**, o sea que tan sólo están rodeadas por células de Schwann sin la envoltura de la membrana de esta célula que produce mielina alrededor del axón.

En el SNC de los mamíferos, la mayor parte de las neuronas está mielinizada, pero las células que forman la mielina son oligodendrocitos y no células de Schwann (fig. 4-1). A diferencia de las células de Schwann, que forman la mielina entre dos nódulos de Ranvier sobre una sola neurona, los oligodendrocitos emiten múltiples prolongaciones que forman mielina sobre muchos axones vecinos. En la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria incapacitante, hay destrucción en placas de la mielina en el SNC (Recuadro clínico 4-1). La pérdida de la mielina produce retraso o bloqueo de la conducción en los axones desmielinizados.

TRANSPORTE AXÓNICO

Las neuronas son células secretoras, pero difieren de otras células de este tipo en que su zona secretora casi siempre está al final del axón, lejos del cuerpo celular. La mayor parte de este aparato de síntesis proteínica se localiza en el cuerpo celular y se transportan proteínas y polipéptidos a la terminación axónica mediante el **flujo axoplásmico**. Por tanto, el cuerpo celular mantiene la integridad funcional y

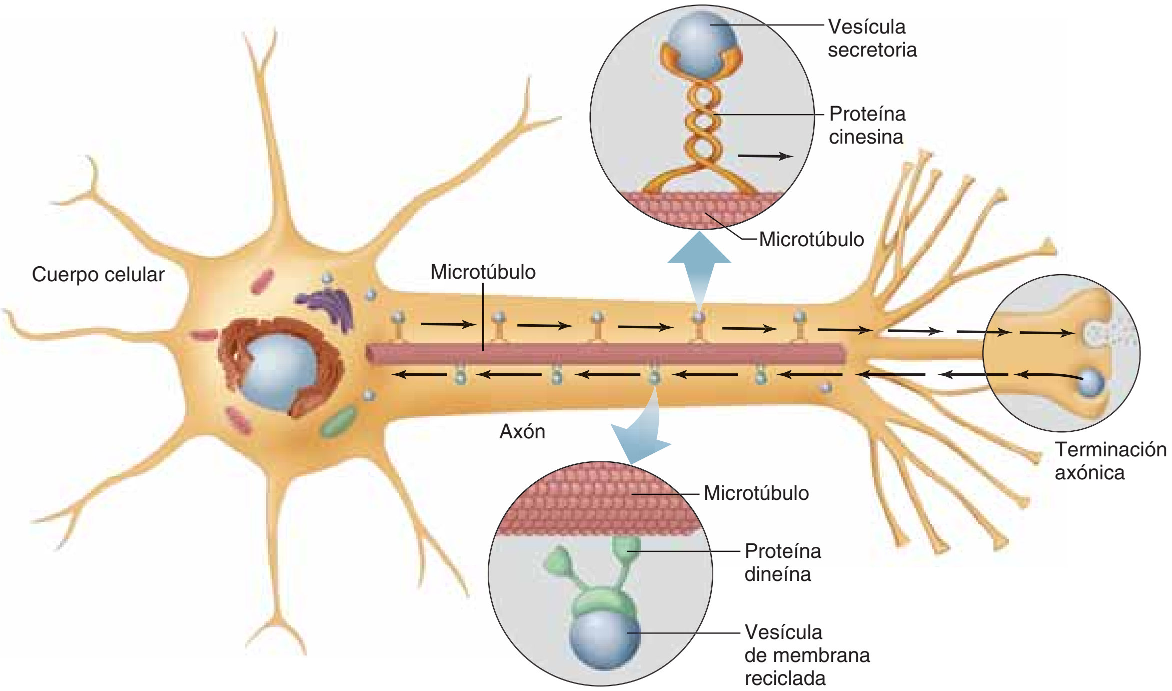


FIGURA 4-4 Transporte axónico mediante dineína y cinesina a lo largo de los microtúbulos. El transporte axónico anterógrado rápido (400 mm/día) y lento (0.5 a 10 mm/día) ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por todo el axón, desde el cuerpo celular hasta la terminación. El transporte retrógrado (200 mm/día) ocurre desde la terminación al cuerpo celular. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

anatómica del axón; si éste se corta, el extremo distal al corte se degenera (**degeneración walleriana**).

El **transporte ortógrado** se presenta en microtúbulos que corren a lo largo del axón y requiere dos motores moleculares, la dineína y la cinesina (fig. 4-4). El transporte anterógrado avanza desde el cuerpo celular hacia las terminaciones del axón. Tiene un componente rápido y uno lento; el **transporte axónico rápido** avanza a cerca de 400 mm/día, la velocidad del **transporte axónico lento** es 0.5 a 10 mm/día. El **transporte retrógrado**, que viaja en sentido contrario (de la terminación nerviosa al cuerpo celular), se produce a lo largo de microtúbulos a una velocidad cercana a 200 mm/día. Las vesículas sinápticas se reciclan en la membrana, pero algunas vesículas usadas se trasladan de regreso al cuerpo celular y se depositan en lisosomas. Algunos materiales captados por las terminaciones por endocitosis, como el **factor de crecimiento nervioso** (**NGF**) y varios virus, también se transportan hacia el cuerpo celular. Parece que existe una excepción potencialmente importante a estos principios en algunas dendritas. En ellas, las cadenas del mRNA monocatenario transportadas desde el cuerpo celular hacen contacto con los ribosomas apropiados y al parecer la síntesis de proteínas crea dominios proteínicos locales.

EXCITACIÓN Y CONDUCCIÓN

Las células nerviosas tienen un umbral de excitación bajo. Responden a estímulo eléctrico, químico o mecánico. Se producen dos tipos de trastornos fisicoquímicos: potenciales locales no propagados, que según su localización se llaman **potenciales sinápticos, generadores** o **electrotónicos** y potenciales propagados, los **potenciales de acción** (o **impulsos nerviosos**). Estas son las únicas respuestas eléctricas de las neuronas y otros tejidos excitables y son el lenguaje principal del sistema nervioso. Se producen por cambios en la conducción de iones a través de la membrana celular. Los fenómenos eléctricos en las neuronas son rápidos, se miden en **milisegundos** (**ms**) y los cambios en el potencial son pequeños, se miden en **milivoltios** (**mV**).

En condiciones normales, el impulso se transmite (**conduce**) a lo largo del axón hacia su terminación. Los nervios no son "cables telefónicos" que transmiten impulsos en forma pasiva; aunque la conducción de los impulsos nerviosos es rápida, es mucho más lenta que la electricidad. De hecho, el tejido nervioso es un mal conductor pasivo y se necesitaría un potencial de muchos voltios para producir una señal de una fracción de voltio en el otro extremo de un axón de un metro de largo en ausencia de los procesos activos que ocurren en el nervio. A su vez, la conducción es un proceso activo, que se autopropaga y el impulso se desplaza sobre el nervio con amplitud y velocidad constantes. A menudo el proceso se compara con lo que ocurre cuando se acerca un fósforo al extremo de un rastro de pólvora; al encender las partículas de pólvora justo frente a la flama, ésta se desplaza en forma constante sobre el rastro hasta su final, al mismo tiempo que se va extinguiendo la estela (impulso).

POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO

Cuando dos electrodos se conectan a través de un amplificador adecuado y se colocan en la superficie de un solo axón, no se observa diferencia de potencial. Sin embargo, si un electrodo se inserta en el

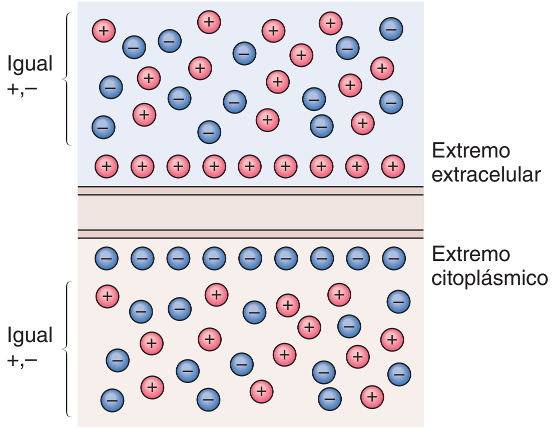


FIGURA 4-5 El potencial de membrana se debe a la separación de las cargas positiva y negativa a ambos lados de la membrana celular. El exceso de cargas positivas (*círculos rojos*) fuera de la célula y de las cargas negativas (*círculos azules*) dentro de la célula en reposo representa una pequeña fracción del número total de iones presentes. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

interior de la célula, se observa una **diferencia de potencial** constante, con el interior negativo con respecto al exterior de la célula en reposo. Un potencial de membrana se produce por la separación de las cargas positivas y negativas a través de la membrana celular (fig. 4-5).

Para que haya una diferencia de potencial a través de una membrana con doble capa de lípidos, deben cumplirse dos condiciones. Primera, debe haber una distribución desigual de iones de una o más especies a uno y otro lados de la membrana (o sea, un gradiente de concentración). Segunda, la membrana debe ser permeable a uno o más de los tipos de iones. La permeabilidad se produce por la existencia de conductos o poros en la doble capa; estos conductos casi siempre son permeables a una sola especie de iones. El potencial de membrana en reposo representa una situación de equilibrio en la cual la fuerza impulsora para el desplazamiento de los iones a los que la membrana es permeable en favor del gradiente de concentración es igual y opuesta a la fuerza impulsora para que estos iones se desplacen a favor de sus gradientes eléctricos.

En las neuronas, la concentración de K^+ es mucho mayor en el interior que en el exterior de las células, ocurre lo contrario con el Na^+. Esta diferencia de concentración se establece por acción de la Na^+ K^+-ATPasa. El gradiente de concentración de K^+ hacia el exterior produce desplazamiento pasivo de este ion hacia afuera de la célula cuando se abren los conductos selectivos para K^+. De igual manera, el gradiente de concentración del Na^+ hacia el interior induce el desplazamiento pasivo de sodio hacia el interior de la célula cuando se abren los conductos selectivos para Na^+.

En las neuronas el **potencial de membrana en reposo** suele ser aproximadamente de −70 mV, cercano al potencial de equilibrio del potasio (fase 1 en la fig. 4-6). Como en reposo hay más conductos de K^+ abiertos que conductos de Na^+, la permeabilidad de la membrana al K^+ es mayor. Por consiguiente, las concentraciones intracelular y extracelular de potasio son las principales determinantes del potencial de membrana en reposo, que se aproxima al potencial de equilibrio para el K^+. Las fugas constantes de iones no pueden continuar para siempre sin que al final desaparezcan los gradientes iónicos. Esto se previene con la actividad de la Na^+, K^+-ATPasa, que desplaza en forma activa al Na^+ y al K^+ en contra de su gradiente electroquímico.

FLUJOS IÓNICOS DURANTE EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Las membranas celulares de los nervios, como las de otras células, contienen muchos tipos distintos de conductos iónicos. Algunos de éstos se activan con voltaje y otros con ligando. Es el comportamiento de estos conductos y en especial los de Na^+ y K^+, lo que explica los fenómenos eléctricos en las neuronas.

Los pasos 1 a 7 de la figura 4-6 muestran los cambios en la conductancia de la membrana para Na^+ y K^+ que ocurren durante los potenciales de acción. La conductancia de un ion es el recíproco de su resistencia eléctrica en la membrana y es una medida de la permeabilidad de la membrana a ese ion. En respuesta a un estímulo despolarizante, parte de los conductos de Na^+ regulados por voltaje se abren y penetra el sodio en la célula, la membrana alcanza su **potencial umbral** (fase 2) y los conductos de Na^+ regulados por voltaje superan a los conductos de potasio y otros iones. La penetración del sodio hace que se abran más conductos del mismo tipo y persista la despolarización y así se integra un **bucle de retroalimentación positiva**. El fenómeno que surge es el incremento rápido en el potencial de membrana (fase 3).

El potencial de membrana se inclina hacia el potencial de equilibrio para Na^+ (+60 mV), pero no lo alcanza durante el potencial de acción (paso 4), sobre todo porque el aumento en la conductancia para Na^+ es de corta duración. Los conductos de Na^+ entran muy pronto a un estado cerrado llamado **estado desactivado** y permanecen así unos cuantos milisegundos antes de regresar al estado de reposo, cuando pueden activarse de nuevo. Además, se invierte la dirección del gradiente eléctrico correspondiente al sodio durante la fase de **inversión de la polaridad** porque acaece tal fenómeno y ello limita la penetración de sodio; asimismo, se abren los conductos de potasio regulados por voltaje; tales factores contribuyen a la **repolarización**. La abertura de los conductos de potasio regulados por voltaje es más lenta y más duradera que la abertura de los conductos de sodio y en consecuencia gran parte del incremento de la conductancia del K^+ se produce después del incremento de la conductancia de Na^+ (fase 5). El desplazamiento neto de la carga positiva hacia el exterior de la célula debido a la salida de K^+ en este momento ayuda a completar la repolarización. El regreso lento de los conductos de K^+ al estado cerrado también explica la **hiperpolarización ulterior** (paso 6), seguida por el regreso al potencial de membrana en reposo (paso 7). Por tanto, los conductos de K^+ activados por voltaje terminan el potencial de acción y producen el cierre de sus compuertas mediante un **proceso de retroalimentación negativa**. La figura 4-7 muestra el control por retroalimentación secuencial en los conductos de K^+ y Na^+ activados por voltaje durante el potencial de acción.

El descenso en la concentración externa de Na^+ disminuye el potencial de acción, pero tiene poco efecto en el potencial de membrana en reposo. Es predecible la falta de un efecto importante en el potencial de membrana en reposo, ya que la permeabilidad de la membrana en reposo al Na^+ es relativamente baja. A diferencia de ello, dado que el potencial de membrana en reposo se acerca al potencial de equilibrio de K^+, las modificaciones de los cambios de la concentración externa de ion ejercerán notables efectos en el potencial de membrana en reposo. Si aumenta el nivel extracelular de K^+

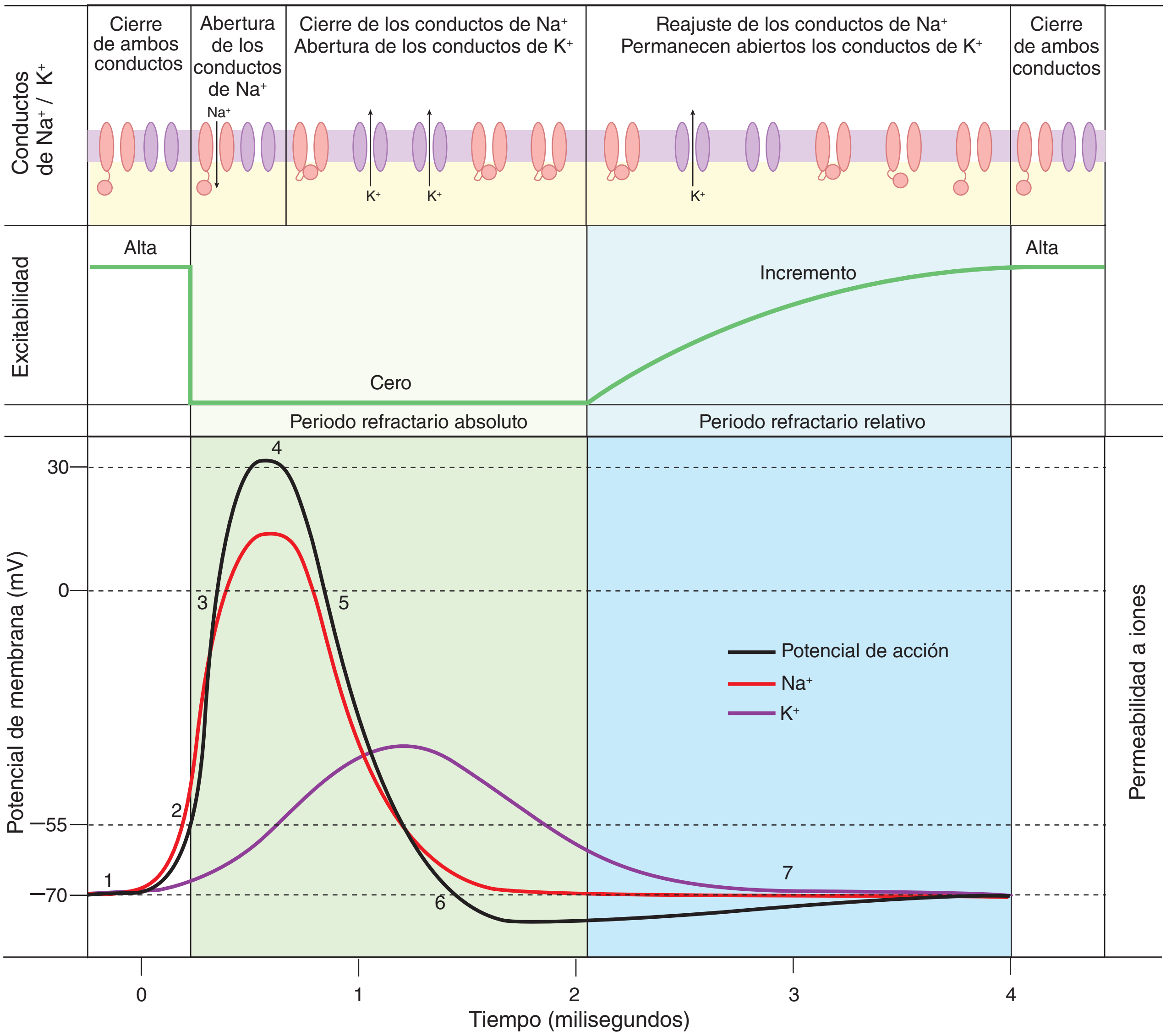


FIGURA 4-6 Cambios en el potencial de membrana y la permeabilidad relativa de la membrana al sodio y al potasio durante un potencial de acción. En el texto se señalan las fases 1 a 7. Los cambios mencionados en el umbral de activación (excitabilidad) guardan relación con las fases del potencial de acción. (Con autorización de Silverthorn DU: *Human Physiology: An Integrated Approach*, 5th ed. Pearson, 2010.)

(**hiperpotasemia**), el potencial de reposo se acercará más al umbral para desencadenar un potencial de acción y de este modo, la neurona se torna más excitable. Si disminuye el nivel extracelular del ion mencionado (**hipopotasemia**) disminuye el potencial de membrana y la neurona se despolariza.

A pesar que penetra sodio en la neurona y sale potasio durante el potencial de acción, en realidad son muy pocos los iones que se desplazan a través de la membrana. Se ha calculado que sólo uno de cada 100 000 iones de potasio cruzan la membrana para cambiar el potencial de membrana de +30 mV (punto máximo del potencial de acción), a −70 mV (potencial en reposo). Es posible medir diferencias significativas en las concentraciones de iones sólo después de estimulación duradera y repetida.

Otros iones, en especial Ca^{2+}, pueden afectar el potencial de membrana a través del movimiento por conductos y de interacciones con la membrana. El descenso en la concentración extracelular de Ca^{2+} aumenta la excitabilidad de las células nerviosas y musculares porque disminuye el grado de despolarización necesario para iniciar los cambios en la conductancia de Na^+ y K^+ que producen el potencial de acción. Por el contrario, un aumento en la concentración extracelular de Ca^{2+} puede estabilizar la membrana porque disminuye la excitabilidad.

POTENCIALES DE ACCIÓN DE "TODO O NADA"

Es posible determinar la intensidad mínima de la corriente estimulante (**umbral de intensidad**) que al actuar durante un tiempo determinado, apenas produce un potencial de acción. El umbral de intensidad varía según la duración; con estímulos débiles la duración se prolonga, con estímulos fuertes se acorta. La relación entre la fuerza y la duración de un umbral de estímulo se conoce como **curva de fuerza-duración**. Las corrientes que se incrementan con lentitud

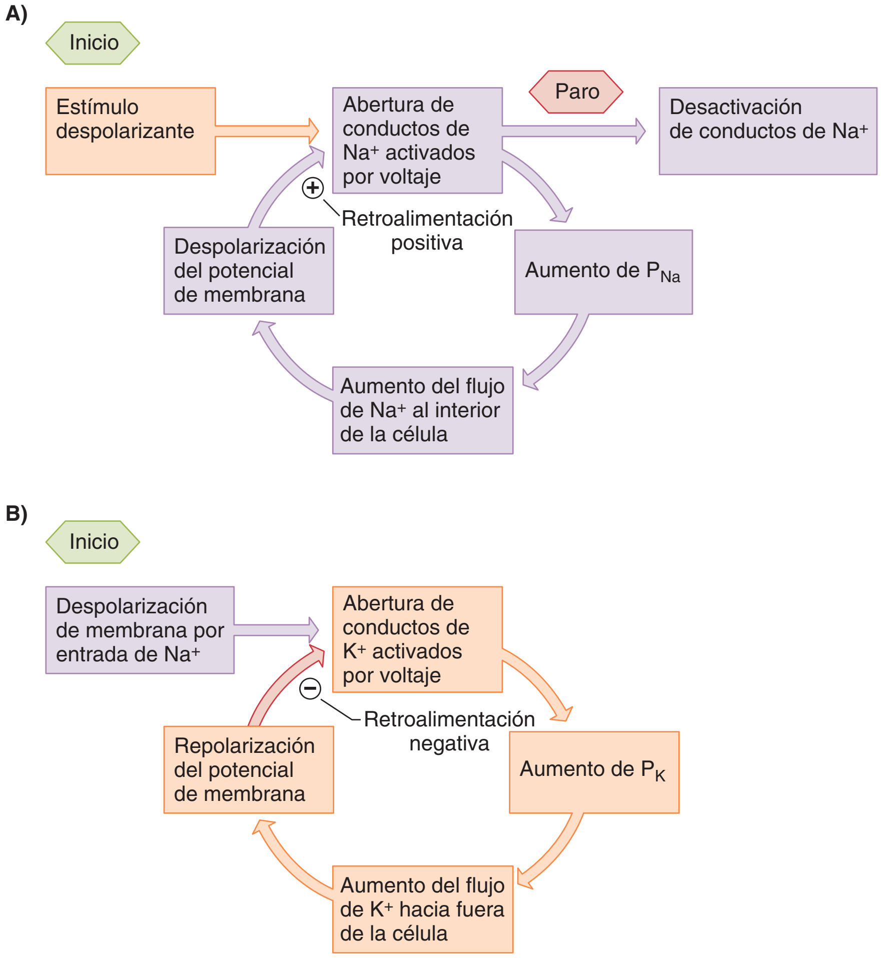

A)
Inicio
Estímulo despolarizante
Abertura de conductos de Na+ activados por voltaje
Paro
Desactivación de conductos de Na+
+
Retroalimentación positiva
Despolarización del potencial de membrana
Aumento de P_{Na}
Aumento del flujo de Na+ al interior de la célula
B)
Inicio
Despolarización de membrana por entrada de Na+
Abertura de conductos de K+ activados por voltaje
−
Retroalimentación negativa
Repolarización del potencial de membrana
Aumento de P_K
Aumento del flujo de K+ hacia fuera de la célula

FIGURA 4-7 **Control por retroalimentación en los conductos iónicos activados por voltaje en la membrana.** **A)** Los conductos de Na^+ ejercen retroalimentación positiva. **B)** Los conductos de K^+ ejercen retroalimentación negativa. P_{Na^+}, P_{K^+} es la permeabilidad a los iones de sodio y potasio, respectivamente. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

no activan al nervio porque éste se adapta al estímulo aplicado, un proceso llamado **adaptación**.

Una vez que se alcanza el umbral de intensidad, se produce un potencial de acción completo. Los incrementos adicionales en la intensidad de un estímulo no producen aumento ni otro cambio en el potencial de acción, siempre que las demás condiciones experimentales permanezcan constantes. El potencial de acción no se produce si la magnitud del estímulo es menor al umbral y ocurre con amplitud y forma constantes sin importar la fuerza del estímulo si éste alcanza la intensidad del umbral o más. Por lo tanto, el potencial de acción tiene un carácter de **"todo o nada"**.

POTENCIALES ELECTROTÓNICOS, RESPUESTA LOCAL Y NIVEL DE ACTIVACIÓN

Aunque los estímulos que son menores del umbral no producen un potencial de acción, sí tienen un efecto en el potencial de membrana. Esto puede demostrarse si se colocan electrodos de registro a unos cuantos milímetros de un electrodo estimulante y se aplican estímulos inferiores al umbral con duración fija. La aplicación de estas corrientes produce un cambio localizado en el potencial despolarizante que se eleva en forma aguda y declina en forma exponencial con el tiempo. La magnitud de esta respuesta disminuye rápidamente conforme aumenta la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro. Por el contrario, una corriente anódica produce un cambio de potencial hiperpolarizante de duración similar. Estos cambios en el potencial se llaman **potenciales electrotónicos**. Conforme aumenta la fuerza de la corriente, la respuesta es mayor a causa de la adición creciente de una **respuesta local** de la membrana **(fig. 4-8)**. Por último, a 7 a 15 mV de despolarización (potencial de −55 mV), se alcanza el **nivel de activación** y se produce el potencial de acción.

CAMBIOS EN LA EXCITABILIDAD DURANTE LOS POTENCIALES ELECTROTÓNICOS Y EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Durante el potencial de acción, así como durante los potenciales electrotónicos y la respuesta local, cambia el umbral de la neurona ante la estimulación (fig. 4-6). Las respuestas hiperpolarizantes elevan el umbral y los potenciales despolarizantes lo disminuyen conforme aproximan el potencial de membrana al nivel de activación. Durante la respuesta local, el umbral disminuye, pero durante la fase

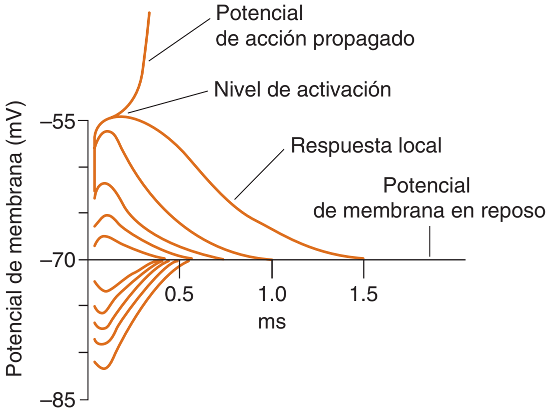


FIGURA 4-8 Potenciales electrotónicos y respuesta local. Se muestran los cambios en el potencial de membrana de una neurona después de la aplicación de estímulos de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 veces el umbral de intensidad superpuestos en la misma escala de tiempo. Las respuestas debajo de la línea horizontal son las registradas cerca del ánodo y las que están sobre la línea son las registradas cerca del cátodo. El estímulo de umbral de intensidad se repitió dos veces. Una vez produjo un potencial de acción propagado (línea superior) y otra no.

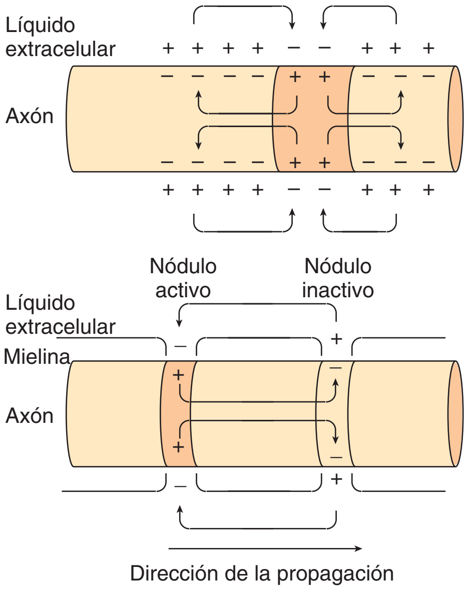


FIGURA 4-9 Flujo de corriente local (movimiento de cargas positivas) alrededor de un impulso en un axón. Arriba: axón amielínico. **Abajo**: axón mielinizado. Las cargas positivas de la membrana antes y después del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("vertedero de corriente"). En los axones mielinizados, la despolarización salta de un nódulo de Ranvier al siguiente (conducción saltatoria).

de incremento y gran parte de la fase de descenso del potencial en punta, la neurona es refractaria a la estimulación. Este **periodo refractario** se divide en **periodo refractario absoluto**, que corresponde al intervalo desde el momento que se alcanza el nivel de activación hasta que se alcanza un tercio de la repolarización completa y un **periodo refractario relativo**, que dura desde este momento hasta el inicio de la posdespolarización. Durante el periodo refractario absoluto, ningún estímulo, sin importar su fuerza, excita al nervio, pero durante el periodo refractario relativo los estímulos más fuertes de lo normal pueden inducir la excitación. Estos cambios en el umbral se relacionan con las fases del potencial de acción en la figura 4-6.

CONDUCCIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

La membrana celular nerviosa está polarizada en reposo, con cargas positivas alineadas a lo largo del exterior de la membrana y otras negativas sobre el lado interno. Durante el potencial de acción, esta polaridad se elimina y durante un breve periodo incluso se invierte (fig. 4-9). Las cargas positivas de la membrana delante y detrás del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("vertedero de corriente"). Al extraer las cargas positivas, este flujo disminuye la polaridad de la membrana delante del potencial de acción. Esa despolarización electrotónica inicia una respuesta local y cuando se alcanza el nivel de activación se produce una respuesta propagada que a su vez produce despolarización electrotónica de la membrana frente a ella.

La distribución espacial de los conductos iónicos a lo largo del axón tiene un papel clave en el inicio y regulación del potencial de acción. Los conductos de Na^+ activados por voltaje están muy concentrados en los nódulos de Ranvier y el segmento inicial de las neuronas mielinizadas. El número de conductos de Na^+ por micrómetro cuadrado (μm^2) de membrana en las neuronas mielinizadas de los mamíferos se calcula en 50 a 75 en el cuerpo celular, 350 a 500 en el segmento inicial, menos de 25 en la superficie de la mielina, 2 000 a 12 000 en los nódulos de Ranvier y 20 a 75 en las terminaciones del axón. A lo largo de los axones de las neuronas no mielinizadas, el número es cercano a 110. En muchas neuronas mielinizadas, los conductos de Na^+ están flanqueados por conductos de K^+ que participan en la repolarización.

La conducción en los axones mielinizados depende de un patrón similar de flujo de corriente circular como se describió antes. Sin embargo, la mielina es un aislante efectivo y el flujo de corriente a través de ésta es insignificante. En cambio, la despolarización en los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente, el vertedero de corriente en el nódulo activo sirve para despolarizar electrotónicamente el nódulo que sigue en el trayecto del potencial de acción hasta llegar al nivel de activación (fig. 4-9). Este salto de la despolarización de un nódulo al otro se llama **conducción saltatoria**. Es un proceso rápido que permite a los axones mielinizados conducir a una velocidad hasta 50 veces mayor que las fibras amielínicas más rápidas.

CONDUCCIÓN ORTODRÓMICA Y ANTIDRÓMICA

Un axón puede conducir en cualquier sentido. Cuando se inicia un potencial de acción en la parte intermedia del axón, la despolarización electrotónica inicia dos impulsos que viajan en sentidos opuestos, a ambos lados del vertedero de corriente inicial. En la situación natural, los impulsos viajan sólo en un sentido, de las uniones sinápticas o receptores por los axones hasta su terminación. Esta conducción se llama **ortodrómica**. La conducción en sentido contrario se

CUADRO 4-1 **Tipos de fibras nerviosas de los mamíferos**

Tipo de fibra	Función	Diámetro de fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración de espiga (ms)	Periodo refractario absoluto (ms)
Aα	Propiocepción; motora somática	12–20	70–120		
Aβ	Tacto, presión	5–12	30–70	0.4–0.5	0.4–1
Aγ	Motora para husos musculares	3–6	15–30		
Aδ	Dolor, temperatura	2–5	12–30		
B	Autonómica preganglionar	<3	3–15	1.2	1.2
C, Raíz dorsal	Dolor, temperatura	0.4–1.2	0.5–2	2	2
C, Simpática	Simpático posganglionar	0.3–1.3	0.7–2.3	2	2

denomina **antidrómica**. Como las sinapsis (a diferencia de los axones) permiten la conducción sólo en un sentido, un impulso antidrómico no traspasa la primera sinapsis que encuentra y desaparece en ese punto.

PROPIEDADES DE LOS NERVIOS MIXTOS

Los nervios periféricos en los mamíferos están formados por muchos axones unidos en una envoltura fibrosa llamada **epineuro**. Por tanto, los cambios de potencial registrados fuera de las células en tales nervios representan una suma algebraica de los potenciales de acción “todo o nada” de muchos axones. Los umbrales de los axones individuales en el nervio y su distancia desde los electrodos estimulantes varían. Con los estímulos inferiores al umbral, ninguno de los axones se estimula y no se obtiene una respuesta. Cuando los estímulos alcanzan el umbral de intensidad, los axones con umbrales bajos se activan y se observa un pequeño cambio de potencial. Conforme aumenta la intensidad de la corriente estimulante, también se accionan los axones con umbrales más altos. La respuesta eléctrica aumenta en forma proporcional hasta que el estímulo es lo bastante fuerte para excitar a todos los axones del nervio. El estímulo que produce excitación de todos los axones es el **estímulo máximo** y la aplicación de un estímulo mayor al máximo no produce un aumento adicional en el grado del potencial observado.

Después de aplicar un estímulo a un nervio, existe un **periodo de latencia** antes del inicio del potencial de acción. Este intervalo corresponde al tiempo que tarda el impulso en viajar a lo largo del axón desde el sitio de estimulación hasta los electrodos de registro. Su duración es proporcional a la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro, e inversamente proporcional a la velocidad de conducción. Si se conocen la duración del periodo de latencia y la distancia entre los electrodos de estimulación y de registro, puede calcularse la **velocidad de conducción axónica**.

TIPOS Y FUNCIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Erlanger y Gasser dividieron las fibras nerviosas de los mamíferos en grupos A, B y C; además subdividieron el grupo A en fibras α, β, γ y δ. En el cuadro 4-1 se presentan los diversos tipos de fibras con sus diámetros, características eléctricas y funciones. La comparación de los déficit neurológicos producidos por el corte cuidadoso de la raíz dorsal y otros experimentos de corte neuronal con los cambios histológicos en los nervios permitió establecer las funciones y características histológicas de cada una de las familias de axones generadoras de los diversos picos del potencial de acción compuesto. En general, mientras mayor sea el diámetro de una fibra nerviosa, mayor es su velocidad de conducción. Los axones grandes participan sobre todo en la sensibilidad propioceptiva, en la función motora somática, en el tacto consciente y la presión, mientras que los axones más pequeños transmiten sensaciones de dolor y temperatura, además de la función autónoma.

La investigación adicional mostró que no todos los componentes de la descripción clásica con letras son homogéneos y algunos fisiólogos usan un sistema numérico (Ia, Ib, II, III, IV) para clasificar las fibras sensitivas. Por desgracia, esto causó confusión. El cuadro 4-2 presenta la comparación del sistema numérico y el sistema de letras.

Además de las variaciones en la velocidad de conducción y el diámetro de fibras, las diversas clases de fibras en los nervios periféricos difieren en su sensibilidad a la hipoxia y a los anestésicos (cuadro 4-3). Este hecho tiene importancia clínica y fisiológica. Los anestésicos locales deprimen la transmisión en las fibras del grupo C

CUADRO 4-2 **Clasificación numérica de las fibras nerviosas sensitivas**

Número	Origen	Tipo de fibra
Ia	Huso muscular, terminación anular-espiral	Aα
Ib	Órgano tendinoso de Golgi	Aα
II	Huso muscular, terminación en ramo de flores; tacto, presión	Aβ
III	Receptores para dolor y frío; algunos receptores para contacto	Aδ
IV	Receptores para dolor, temperatura y otros	Raíz dorsal C

CUADRO 4-3 Susceptibilidad relativa de las fibras nerviosas A, B y C de los mamíferos al bloqueo de la conducción producido por varios agentes

Susceptibilidad a:	La más susceptible	Intermedia	La menos susceptible
Hipoxia	B	A	C
Presión	A	B	C
Anestésicos locales	C	B	A

CUADRO 4-4 Neurotrofinas

Neurotrofina	Receptor
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Trk A
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	Trk B
Neurotrofina 3 (NT-3)	Trk C, menos en Trk A y Trk B
Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)	Trk B

antes de que afecten a las del grupo A del tacto (véase Recuadro clínico 4-2). Por el contrario, la presión sobre un nervio puede causar pérdida de la conducción en las fibras de diámetro grande motoras, para tacto y presión, pero la sensibilidad al dolor permanece casi intacta. A veces se ven patrones de este tipo en personas que duermen con los brazos bajo la cabeza por periodos prolongados, lo que comprime los nervios de los brazos. Por la relación del sueño profundo con la intoxicación alcohólica, el síndrome es más frecuente en los fines de semana y se le da el interesante nombre de parálisis de sábado por la noche o de domingo por la mañana.

NEUROTROFINAS

Se han aislado y estudiado varias proteínas necesarias para la supervivencia y crecimiento de las neuronas. Algunas de estas **neurotrofinas** son producto de los músculos u otras estructuras que las neuronas inervan, pero muchas en el SNC son producidas por los astrocitos. Estas proteínas se unen con receptores en las terminaciones de una neurona. Se interiorizan y luego se trasladan por transporte retrógrado hasta el cuerpo celular neuronal, donde fomenta la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas. Otras neurotrofinas se producen en las neuronas y se transportan en forma anterógrada hasta la terminación nerviosa, donde mantienen la integridad de la neurona postsináptica.

RECEPTORES

En el cuadro 4-4 se presentan cuatro neurotrofinas ya establecidas y sus tres receptores de gran afinidad **relacionados con la tirosina cinasa** (**Trk**). Cada uno de estos **receptores trk** forma dímeros, lo cual inicia la autofosforilación en los dominios citoplásmicos de la tirosina cinasa citoplásmica de los receptores. Hay un receptor NGF adicional de baja afinidad que es una proteína de 75 kDa, se llama **p75**$^{\mathbf{NTR}}$. Este receptor se une con las cuatro neurotrofinas mencionadas con igual afinidad. Existe cierta evidencia de que puede formar un heterodímero con un monómero Trk A y que el dímero tiene mayor afinidad y especificidad para NGF. Sin embargo, ahora parece que los receptores **p75**$^{\mathbf{NTR}}$ pueden formar homodímeros que en ausencia de receptores Trk inducen apoptosis, un efecto contrario a los efectos usuales de las neurotrofinas: promover el crecimiento y la nutrición. Continúan las investigaciones para definir la participación precisa de los receptores **p75**$^{\mathbf{NTR}}$ y Trk y factores que influyen su expresión en las neuronas.

RECUADRO CLÍNICO 4-2

Anestesia local

La anestesia local o regional se utiliza para bloquear la conducción de los potenciales de acción en fibras de nervios sensitivos y motores; suele ser consecuencia del bloqueo de los conductos de Na^+ regulados por voltaje en la membrana neuronal; lo anterior hace que aumente poco a poco el umbral de excitabilidad eléctrica del nervio, disminuya la rapidez de incremento del potencial de acción y se lentifique la velocidad de conducción axónica. Se conocen dos grandes categorías de anestésicos locales: con **enlaces éster** (como **cocaína**, **procaína** o **tetracaína**) o con **enlaces amídicos** (como la **lidocaína** y la **bupivacaína**). Además del grupo éster o amida, todos los anestésicos locales contienen un grupo aromático y un grupo amino. La estructura del grupo aromático es la que rige las características hidrófobas del fármaco y el grupo amino es el que gobierna el periodo de latencia hasta que comienza la acción y la potencia del fármaco. La aplicación de los medicamentos anteriores en sitios muy cercanos al neuroeje (como la **anestesia epidural** o la **raquídea**) o un nervio periférico, puede ocasionar interrupción rápida, temporal y casi completa de los estímulos nerviosos, al grado de que se pueden realizar métodos quirúrgicos u otros potencialmente lesivos sin desencadenar dolor. La cocaína (del árbol de la coca *Erythroxylon coca*) fue la primera sustancia en la que se identificaron propiedades anestésicas locales y sigue siendo el único anestésico local natural. En 1860, Albert Niemann aisló la sustancia, probó su sabor y señaló que se le "adormecía" la lengua. El primer empleo de la cocaína en seres humanos como anestésico local se produjo en 1886 cuando Carl Koller la usó en los ojos como anestésico tópico. Sus propiedades adictivas y tóxicas hicieron que se buscara la síntesis de otros anestésicos locales. En 1905 se sintetizó la procaína como el primer sustitutivo útil de la cocaína. Las fibras nociceptivas (fibras C no mielínicas) son las más sensibles a los efectos de bloqueo de los anestésicos locales; después de ello surge la desaparición seriada de la sensibilidad a la temperatura, el tacto y la presión profunda. Las fibras de nervios motores son las más resistentes de las acciones de los anestésicos locales.

RECUADRO CLÍNICO 4-3

Regeneración axónica

El daño a los nervios periféricos a menudo es reversible. Aunque el axón degenera en la porción distal al daño, muchas veces sobreviven los elementos conjuntivos del llamado **muñón distal**. La **germinación axónica** se produce en el muñón proximal y crece hacia la terminación nerviosa. Esto se debe a **factores promotores del crecimiento** secretados por las **células de Schwann** que atraen a los axones hacia el muñón distal. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de inmunoglobulina (p. ej., NgCAM/L1) promueven el crecimiento axónico en las membranas celulares y matrices extracelulares. Las moléculas inhibidoras en el perineuro aseguran que los axones en regeneración crezcan en la trayectoria correcta. Los muñones distales desnervados son capaces de estimular la producción de **neurotrofinas** que fomentan el crecimiento. Una vez que el axón regenerado alcanza su objetivo, se forma una nueva conexión funcional (p. ej., unión neuromuscular). La regeneración permite la recuperación considerable, aunque no completa. Por ejemplo, es posible que haya daño permanente del control motor fino porque algunas neuronas motoras se guían a una fibra motora inapropiada. Sin embargo, la recuperación de los nervios periféricos después del daño rebasa por mucho la de las vías nerviosas centrales. El muñón proximal de un axón dañado en el SNC formará gemaciones cortas, pero es rara la recuperación del muñón distal y es improbable que los axones dañados formen nuevas sinapsis. Esto se debe a que las neuronas del SNC no tienen las sustancias químicas promotoras del crecimiento necesarias para la regeneración. De hecho, la mielina del SNC es un inhibidor potente del crecimiento axónico. Además, después de la lesión del SNC hay varios fenómenos que forman un ambiente inapropiado para la regeneración: **proliferación de astrocitos**, **activación de microglia**, **formación de cicatriz**, **inflamación** e **invasión de células inmunitarias**. Por tanto, el tratamiento de las lesiones cerebrales y espinales a menudo se enfoca en la rehabilitación y no en la reversión del daño nervioso. La investigación nueva se enfoca en identificar maneras para iniciar y mantener el crecimiento axónico, dirigir los axones en regeneración para conectarse de nuevo con sus neuronas blanco y reconstituir los circuitos neuronales originales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han acumulado datos que señalan que el empleo de **fármacos antiinflamatorios no esteroideos** (**NSAID**, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como el ibuprofeno, puede superar los factores que inhiben el crecimiento axónico después de lesiones; según expertos, dicho efecto es mediado por la capacidad de tales fármacos para inhibir RhoA, una pequeña proteína GTPasa que normalmente impide la reparación de las vías nerviosas y los axones. Productos biológicos como la **toxina de la tos ferina** evita el colapso del cono de crecimiento en reacción a inhibidores de la mielina después de daño nervioso y dicha toxina interfiere en la transducción de señales a través de la proteína G trimérica. Se ha demostrado que algunos fármacos de experimentación que inhiben la **vía de la fosfoinosítida 3-cinasa** (**PI3**) o el receptor del **trifosfato de inositol** (**IP_3**) inducen la regeneración después de daño de los nervios.

FUNCIÓN DE LAS NEUROTROFINAS

La primera neutrotrofina que se clasificó fue NGF, un factor de crecimiento proteínico necesario para el crecimiento y mantenimiento de las neuronas simpáticas y algunas neuronas sensitivas. Está presente en un amplio espectro de especies animales, incluidos los seres humanos y se encuentra en muchos tejidos distintos. Los ratones macho tienen una concentración muy alta en las glándulas salivales submandibulares y con la castración, el nivel disminuye a un punto igual al que se observa en las hembras. El factor está formado por dos subunidades α, dos β y dos γ. Las subunidades β, cada una con masa molecular de 13 200 Da, tienen actividad promotora del crecimiento nervioso; las subunidades α tienen actividad similar a la tripsina y las subunidades γ son proteasas de serina. Se desconoce la función de las proteasas. La estructura de la subunidad β del NGF se parece a la de la insulina.

Las neuronas captan el NGF y lo transportan en forma retrógrada desde las terminaciones de las neuronas a los cuerpos celulares. También está presente en el cerebro y al parecer está encargado del crecimiento y mantenimiento de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal y el núcleo estriado. La inyección de antisuero contra NGF en animales recién nacidos causa la destrucción casi total de los ganglios simpáticos; por lo tanto, produce una **inmunosimpatectomía**. Hay evidencia de que el mantenimiento de las neuronas mediante NGF se debe a la disminución de la apoptosis.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3), NT-4/5 y NGF mantienen cada uno un patrón distinto de neuronas, aunque existe cierta superposición. La alteración de NT-3 mediante eliminación génica causa una pérdida marcada de mecanorreceptores cutáneos, incluso en los sujetos heterocigóticos. El BDNF actúa con rapidez y en realidad puede despolarizar las neuronas. Los ratones con deficiencia de BDNF pierden neuronas sensitivas periféricas; también presentan cambios degenerativos graves en los ganglios vestibulares y amortiguación de la potenciación a largo plazo.

OTROS FACTORES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO NEURONAL

La regulación del crecimiento neuronal es un proceso complejo. Las células de Schwann y los astrocitos producen **factor neurotrófico ciliar** (**CNTF**). Este factor promueve la supervivencia de las neuronas espinales dañadas y embrionarias y es posible que sea útil como tratamiento de enfermedades de seres humanos que presentan degeneración de las neuronas motoras. El **factor neurotrófico derivado de la línea celular neuroglial** (**GDNF**) mantiene las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo *in vitro*. Sin embargo, los animales con bloqueo génico para GDNF tienen neuronas dopaminérgicas que parecen normales, aunque no tienen riñones y no desarrollan el sistema nervioso entérico. Otro factor que intensifica el crecimiento de las neuronas es el **factor inhibidor de leucemia** (**LIF**). Además, las neuronas y otras células responden al **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I** (**IGF-I**) y las diversas formas del **factor transformador de crecimiento** (**TGF**), **factor de crecimiento de fibroblastos** (**FGF**) y **factor de crecimiento derivado de plaquetas** (**PDGF**).

El **Recuadro clínico 4-3** compara la capacidad de regeneración de las neuronas después de una lesión nerviosa central y periférica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay dos tipos principales de neuroglia: microglia y macroglia. Las microgliales son células limpiadoras. La macroglia incluye oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos; los primeros dos participan en la formación de mielina; los astrocitos producen sustancias que tienen tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores.
- Las neuronas están formadas por un cuerpo celular (soma), que es el centro metabólico de la neurona; dendritas que se extienden fuera del cuerpo celular y tienen abundantes ramificaciones y un axón fibroso largo que se origina de una zona engrosada del cuerpo celular, la cresta axónica.
- Los axones de muchas neuronas adquieren una vaina de mielina, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón. La mielina es un aislante eficaz y la despolarización de los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente; el vertedero de corriente en el nódulo activo induce la despolarización electrotónica hasta el nivel de activación en el nódulo siguiente al potencial de acción.
- El transporte anterógrado ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por el axón y requiere motores moleculares, dineína y cinesina. Se desplaza desde el pericarion (cuerpo de la neurona) hacia las terminaciones axónicas y posee componentes rápido (400 mm/día) y lento (0.5-10 mm/día). El transporte retrógrado que se produce en dirección opuesta (de las terminaciones nerviosas al pericarion) usa microtúbulos con una velocidad aproximada de 200 mm/día.
- Como respuesta a un estímulo de propagación, los conductos de Na^+ activados por voltaje se activan y cuando se alcanza el umbral del potencial, se produce un potencial de acción. El potencial de membrana se desplaza hacia el potencial de equilibrio para el Na^+. Los conductos de Na^+ cambian rápidamente a un estado cerrado (desactivado) antes de regresar al estado de reposo. La dirección del gradiente eléctrico para Na^+ se invierte durante la respuesta excesiva porque el potencial de membrana se invierte, lo cual limita la entrada de Na^+. Los conductos de K^+ activados por voltaje se abren y el movimiento neto de la carga positiva hacia el exterior de la célula ayuda a completar el proceso de repolarización. El retorno lento de los conductos de K^+ al estado cerrado explica la poshiperpolarización, seguida de un regreso al potencial de membrana en reposo.
- Las fibras nerviosas se dividen en distintas categorías según el diámetro del axón, velocidad de conducción y función. También se usa una clasificación numérica (Ia, Ib, II, III y IV) para designar a las fibras aferentes sensitivas.
- Las neurotrofinas como el NGF son portadas de manera retrógrada al cuerpo de la célula neuronal, donde fomentan la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los señalamientos siguientes respecto a la glia es verdadero?
   A) La microglia proviene de macrófagos fuera del sistema nervioso y guarda semejanza fisiológica y embriológica con otros tipos de neuronas.
   B) La glia no muestra proliferación.
   C) Los astrocitos protoplásmicos generan sustancias de acción trófica para las neuronas, que permiten conservar la concentración apropiada de iones y neurotransmisores al captar potasio y los neurotransmisores ácido glutámico y GABA.
   D) Los oligodendrocitos y las células de Schwann participan en la formación de mielina que cubre los axones de nervios del sistema periférico y central, respectivamente.
   E) La macroglia tiene como función "fagocitar" restos celulares que surgen después de lesiones, infecciones y enfermedades y en ese sentido se asemeja a los macrófagos hísticos.
2. Una adolescente de 13 años fue atendida por su médico porque presentaba episodios frecuentes de rubor, dolor y calor en las extremidades. El diagnóstico que se hizo fue de eritromelalgia primaria, que provenía de una enfermedad de los conductos de sodio en los nervios periféricos. ¿Qué parte de la neurona muestra la máxima concentración de conductos de sodio por micra cuadrada, de la membrana neuronal?
   A) Dendritas.
   B) Dendritas cerca del pericarion.
   C) Segmento inicial.
   D) Membrana axónica cubierta de mielina.
   E) Nódulo de Ranvier.
3. Una oficinista de 45 años comenzó a sentir hormigueo en sus dedos índice, medio y pulgar de la mano derecha. En fecha reciente sintió debilidad de la muñeca y mano. El médico que la atendió ordenó la práctica de una prueba de conducción nerviosa para confirmar un probable síndrome del túnel carpiano. ¿Cuál de los nervios siguientes tiene la velocidad de conducción más lenta?
   A) Las fibras $A\alpha$.
   B) Las fibras $A\beta$.
   C) Las fibras $A\gamma$.
   D) Las fibras B.
   E) Las fibras C.
4. Las aseveraciones siguientes están dispuestas en pares: ¿cuál elemento del par *no* es correcto?
   A) Transmisión sináptica: conducción antidrómica.
   B) Motores moleculares: dineína y cinesina.
   C) Transporte axónico rápido: de casi 400 mm/día.
   D) Transporte axónico lento: 0.5-10 mm/día.
   E) Factor de crecimiento nervioso: Transporte retrógrado.
5. A una mujer de 32 años se le aplicó una inyección de anestésico local para extraer una pieza dental. En término de 2 h percibió palpitaciones, diaforesis y mareos. De los planteamientos respecto a cambios iónicos: ¿cuál corresponde en forma precisa con un componente del potencial de acción?
   A) Abertura de los conductos de K^+ regulados por voltaje: estado ulterior a la hiperpolarización.
   B) Disminución en el nivel extracelular de Ca^{2+}: repolarización.
   C) Abertura de los conductos de Na^+ regulados por voltaje: despolarización.

D) Cierre rápido de los conductos de Na^+ regulados por voltaje: potencial de membrana en reposo.
E) Cierre rápido de los conductos de K^+ regulados por voltaje: periodo refractario relativo.

6. Un varón cae en un sueño profundo con un brazo bajo la cabeza. Cuando despierta, su brazo está paralizado, pero siente hormigueo y la sensibilidad al dolor está intacta. La razón de la pérdida de función motora sin pérdida de la sensibilidad al dolor es que en los nervios de su brazo:
   A) Las fibras A son más susceptibles a la hipoxia que las fibras B.
   B) Las fibras A son más sensibles a la presión que las fibras C.
   C) Las fibras C son más sensibles a la presión que las fibras A.
   D) Los nervios motores se afectan más por el sueño que los nervios sensitivos.
   E) Los nervios sensitivos están más cercanos al hueso que los nervios motores y por tanto, se afectan menos con la presión.

7. De las afirmaciones siguientes respecto al factor de crecimiento nervioso: ¿cuál es falsa?
   A) Está compuesto de tres subunidades polipéptidas.
   B) Se encarga del crecimiento y conservación de neuronas adrenérgicas en la zona basal del prosencéfalo y el núcleo estriado.
   C) Es necesario para el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso simpático.
   D) Es captado por nervios de los órganos en que se distribuyen.
   E) Expresa los receptores $p75^{NTR}$ y Trk A.

8. Una estudiante de 20 años despertó una mañana con dolor intenso y visión borrosa del ojo izquierdo, pero los síntomas cedieron en el curso de varios días. Unos seis meses después, en una mañana después de jugar voleibol con amigos percibió debilidad pero no dolor cuando se bañaba con agua caliente en la regadera. ¿Cuál de los planteamientos siguientes sería el más correcto?
   A) Los dos episodios descritos posiblemente no estén relacionados.
   B) Puede tener esclerosis múltiple progresiva primaria.
   C) Puede tener esclerosis múltiple recidivante-remitente.
   D) Puede tener rotura de un disco lumbar.
   E) Puede tener el síndrome de Guillain-Barré.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Aidley DJ: *The Physiology of Excitable Cells*, 4th ed. Cambridge University Press, 1998.

Benarroch EE: Neuron-astrocyte interactions: Partnership for normal function and disease. Mayo Clin Proc 2005;80:1326.

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology,* 2nd ed. Elsevier, 2009.

Bradbury EJ, McMahon SB: Spinal cord repair strategies: Why do they work? Nat Rev Neurosci 2006;7:644.

Brunton L, Chabner B, Knollman B (editors): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill, 2010.

Catterall WA: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 1988;242:649.

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW (editors): *Principles of Pharmacology: The Pathophysiological Basis of Drug Therapy*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG: *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 4th ed. Sinauer Associates, 2001.

Thuret S, Moon LDF, Gage FH: Therapeutic interventions after spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2006;7:628.

Volterra A, Meldolesi J: Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. Nat Rev Neurosci 2005;6:626.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology.* McGraw-Hill, 2008.

CAPÍTULO

5

Tejido excitable: músculo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Diferenciar las principales clases de músculo del cuerpo.
- Describir cómo ocurre el acoplamiento molecular y eléctrico en la excitación y contracción celulares.
- Definir los filamentos delgados y gruesos y la manera en que se deslizan para producir la contracción.
- Diferenciar la participación del Ca^{2+} en la contracción de los músculos estriado, cardiaco y liso.
- Apreciar la diversidad de células musculares.

INTRODUCCIÓN

Como las neuronas, las células musculares pueden excitarse por medios químicos, eléctricos y mecánicos para producir un potencial de acción que se transmite a lo largo de sus membranas celulares. A diferencia de las neuronas, responden a estímulos mediante la activación de un mecanismo contráctil. La proteína contráctil miosina y la proteína citoesquelética actina abundan en el músculo, en donde son los principales componentes estructurales que producen la contracción.

Por lo general, el músculo se divide en tres tipos: **estriado**, **cardiaco** y **liso**, aunque el músculo liso no constituye una sola categoría homogénea. El músculo estriado conforma la gran masa de la musculatura somática. Tiene estriaciones transversales bien desarrolladas, en condiciones normales no se contrae en ausencia de estimulación nerviosa, carece de conexiones anatómicas y funcionales entre fibras musculares individuales y casi siempre está bajo control voluntario. El músculo cardiaco también tiene estriaciones transversales, pero desde el punto de vista funcional se comporta como un sincitio; no obstante, está modulado por el sistema nervioso autónomo y puede contraerse en forma rítmica en ausencia de inervación externa por la presencia de células marcapasos en el miocardio, las que emiten descargas espontáneas (cap. 29). El músculo liso carece de estriaciones transversales y puede dividirse en dos tipos generales: músculo liso unitario (o visceral) y músculo liso multiunitario. El tipo que se encuentra en la mayor parte de las vísceras huecas funciona como sincitio y contiene marcapasos que emiten descargas irregulares. El tipo multiunitario se encuentra en el ojo y en algunos otros sitios, no tiene actividad espontánea y se parece al músculo estriado en su capacidad para la contractilidad graduada.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO ESTRIADO

ORGANIZACIÓN

El músculo estriado está formado por fibras musculares individuales que son los “bloques de construcción” del sistema muscular en el mismo sentido que las neuronas son los bloques de construcción del sistema nervioso. La mayor parte de los músculos comienza y termina en tendones y las fibras musculares están dispuestas en forma paralela entre los extremos tendinosos, por lo que la fuerza de contracción de las unidades es aditiva. Cada fibra muscular es una sola célula multinucleada, larga, cilíndrica, rodeada por membrana celular: el **sarcolema** (fig. 5-1). No exiten puentes sincitiales entre las células. Las fibras musculares están formadas por miofibrillas, las cuales se dividen en filamentos individuales. Estos miofilamentos contienen varias proteínas que en conjunto conforman la maquinaria contráctil del músculo estriado.

El mecanismo contráctil del músculo estriado depende sobre todo de las proteínas **miosina II, actina, tropomiosina** y **troponina.** La troponina está formada por tres subunidades: la **troponina I,** la **troponina T** y la **troponina C**. Otras proteínas importantes del músculo se encargan de mantener a las proteínas que participan en la contracción en una relación estructural apropiada entre sí y con la matriz extracelular.

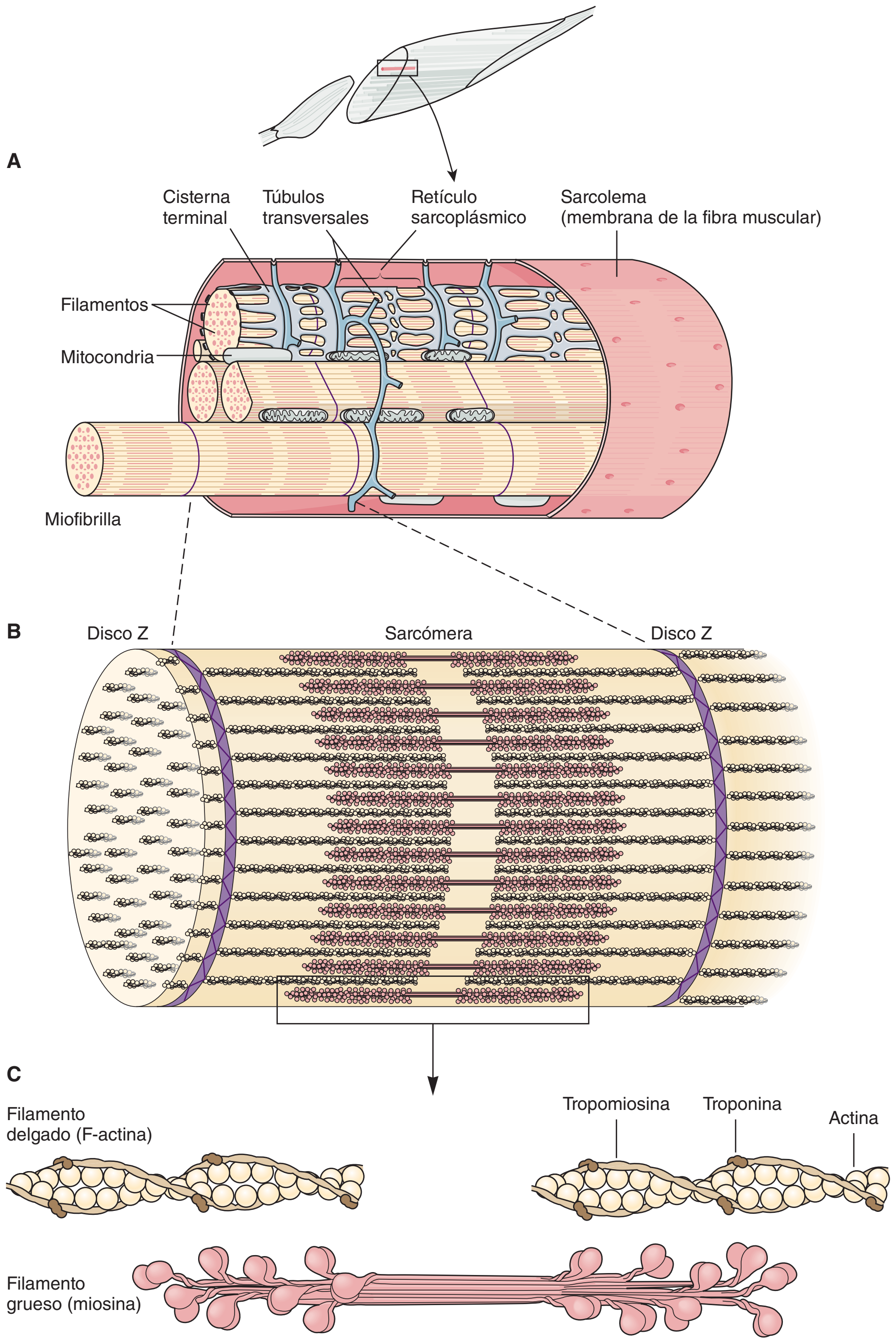

A
Cisterna terminal
Túbulos transversales
Retículo sarcoplásmico
Sarcolema (membrana de la fibra muscular)
Filamentos
Mitocondria
Miofibrilla
B
Disco Z
Sarcómera
Disco Z
C
Filamento delgado (F-actina)
Tropomiosina
Troponina
Actina
Filamento grueso (miosina)

FIGURA 5-1 Músculo estriado de mamífero. Se separó una sola fibra muscular rodeada por su sarcolema para mostrar las miofibrillas individuales. La superficie seccionada de las miofibrillas muestra la disposición de filamentos gruesos y delgados. El retículo sarcoplásmico, con sus túbulos transversales (T) y cisternas terminales, rodea a cada miofibrilla. Los túbulos T se invaginan desde el sarcolema y hacen contacto con las miofibrillas dos veces en cada sarcómera. Las mitocondrias se encuentran entre las miofibrillas y la lámina basal rodea el sarcolema.

ESTRIACIONES

Las diferencias en los índices de refracción de las diversas partes de la fibra muscular son las causantes de las estriaciones transversales características del músculo estriado cuando se ve al microscopio. Con frecuencia, las partes de las estriaciones transversales se identifican con letras (fig. 5-2). La banda clara I está dividida por la línea oscura Z y la banda oscura A tiene la banda H más clara en su centro. Se observa una línea M transversal en la parte intermedia de la banda H; esta línea más las áreas claras estrechas a ambos lados a veces se llama zona seudo-H. El área entre dos líneas Z adyacentes se llama **sarcómera**. La figura 5-3 muestra la disposición ordenada de la actina, la miosina y las proteínas relacionadas que produce este patrón. Los filamentos gruesos, que tienen un diámetro dos veces mayor que

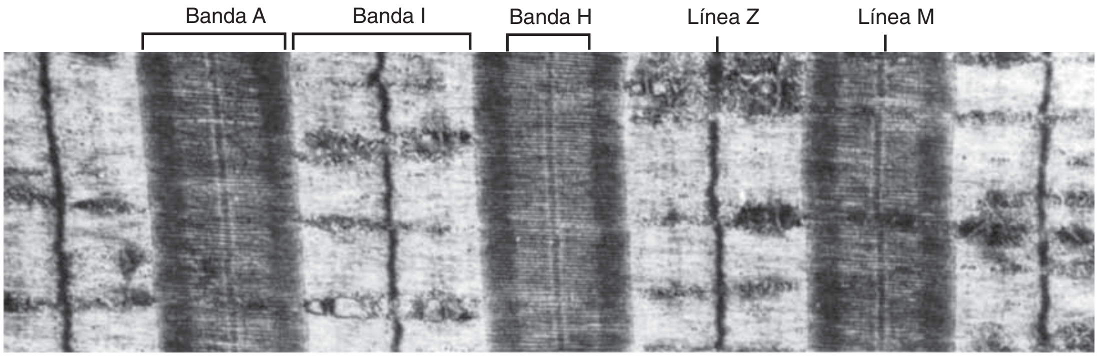


FIGURA 5-2 Micrografía electrónica del músculo gastrocnemio (gemelos) humano. En la parte superior se identifican las diversas bandas y líneas (× 13 500). (Por cortesía de Walker SM, Schrodt GR.)

los delgados, están formados por miosina; los filamentos delgados están compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos están alineados para formar las bandas A, mientras que la disposición de los filamentos delgados se extiende fuera de la banda A y hacia el interior de las bandas I, con tinción menos densa. Las bandas H más claras en el centro de las bandas A son las regiones en las que los filamentos delgados no se superponen con los gruesos cuando el músculo está relajado. Las líneas Z permiten el anclaje de los filamentos delgados. Si se examina un corte transversal a través de la banda A al microscopio electrónico, se ve que cada filamento está rodeado por seis filamentos delgados con un patrón hexagonal regular.

La variante de miosina que se encuentra en el músculo es la miosina II, con dos cabezas globulares y una cola larga. Las cabezas de las moléculas de miosina forman puentes cruzados con la actina. La miosina contiene cadenas pesadas y ligeras y las cabezas están formadas por las cadenas ligeras y por las porciones amino terminales de las cadenas pesadas. Estas cabezas contienen el sitio de unión de la actina y un sitio catalítico que hidroliza el ATP. Las moléculas de miosina están dispuestas en forma simétrica a ambos lados del centro de la sarcómera y es esta disposición la que crea las áreas claras en la zona seudo-H. La línea M es el sitio de inversión de la polaridad de las moléculas de miosina en cada filamento grueso. En estos puntos hay conexiones cruzadas más ligeras que mantienen los fila-

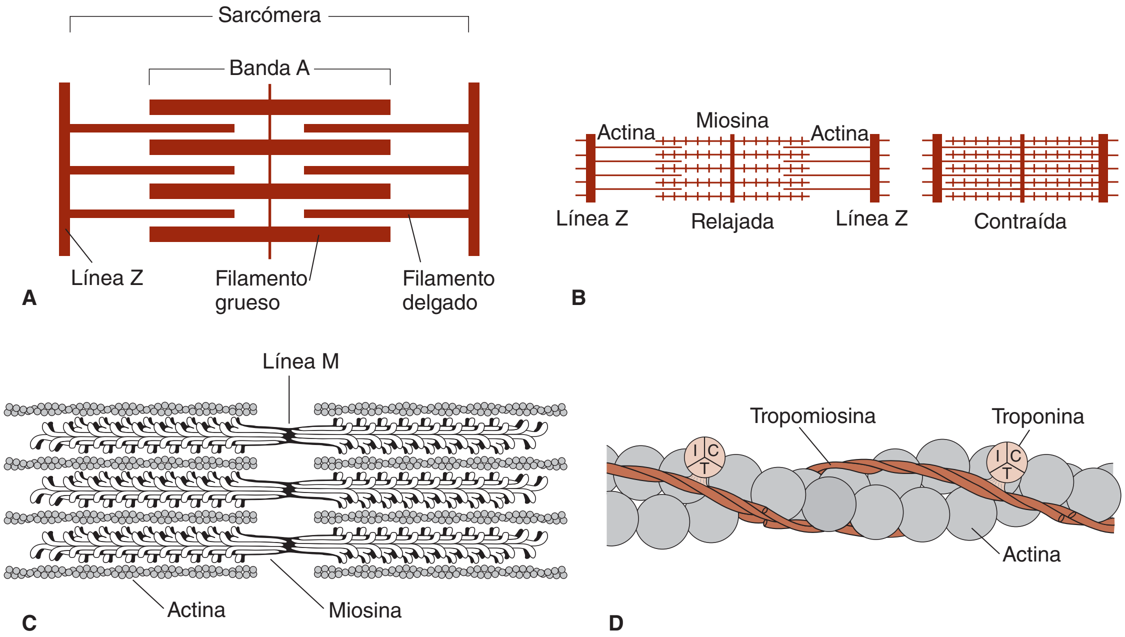


FIGURA 5-3 A) Disposición de los filamentos delgados (actina) y gruesos (miosina) en el músculo estriado (comparar con la fig. 5-2). B) Deslizamiento de la actina sobre la miosina durante la contracción, por lo que las líneas Z se aproximan entre sí. **C)** Detalle de la relación de la miosina y la actina en una sarcómera individual, la unidad funcional del músculo. **D)** Representación diagramática de la disposición de la actina, tropomiosina y troponina de los filamentos delgados en relación con un filamento grueso de miosina. Las cabezas globulares de la miosina interactúan con los filamentos delgados para producir la contracción. Nótese que los filamentos gruesos de miosina revierten la polaridad en la línea M en la parte media de la sarcómera, lo que permite la contracción. (C y D están modificadas con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

mentos gruesos con la disposición adecuada. Cada filamento grueso contiene varios cientos de moléculas de miosina.

Los filamentos delgados son polímeros compuestos por dos cadenas de actina que forman una doble hélice larga. Las moléculas de tropomiosina son filamentos largos situados en la hendidura entre las dos cadenas de actina (fig. 5-3). Cada filamento delgado contiene 300 a 400 moléculas de actina y 40 a 60 moléculas de tropomiosina. Las moléculas de troponina son pequeñas unidades globulares situadas a intervalos a lo largo de las moléculas de tropomiosina. Cada una de las tres subunidades de la troponina tiene una función única: la troponina T une los elementos de la troponina con la tropomiosina; la troponina I inhibe la interacción de la miosina con la actina y la troponina C contiene los sitios de unión para el Ca^{2+} que ayuda a iniciar la contracción.

Algunas proteínas estructurales adicionales que son importantes para la función del músculo estriado incluyen **actinina**, **titina** y **desmina**. La actinina se une con las líneas Z. La titina, la proteína más grande conocida (con peso molecular cercano a 3 000 000 Da), conecta las líneas Z con las líneas M y proporciona un andamiaje para la sarcómera. Contiene dos tipos de dominios plegados que brindan elasticidad al músculo. Primero, cuando el músculo se estira existe relativamente poca resistencia conforme el dominio se despliega, pero con el estiramiento adicional hay un aumento rápido en la resistencia que protege la estructura de la sarcómera. La desmina agrega estructura a las líneas Z, en parte por la unión de las líneas Z a la membrana plasmática. En el **Recuadro clínico 5-1** se describen algunas miopatías que poseen estos componentes estructurales. Hay que destacar que a pesar de que las proteínas mencionadas son importantes en la estructura y la función musculares, no son absolutamente todas las que pudieran existir en el músculo.

SISTEMA SARCOTUBULAR

Las fibrillas musculares están rodeadas por estructuras conformadas por membranas que aparecen en las micrografías electrónicas como vesículas y túbulos. Estas estructuras forman el **sistema sarcotubular**, que está formado por un **sistema T** y un **retículo sarcoplásmico**. El sistema T de túbulos transversales, que se continúa con el

RECUADRO CLÍNICO 5-1

Trastornos estructurales y metabólicos en miopatías

El término **distrofia muscular** se aplica a las enfermedades que causan debilidad progresiva del músculo estriado. Se han descrito cerca de 50 enfermedades de éstas, algunas de ellas afectan al músculo cardiaco además del estriado. Estos trastornos van desde leves a graves y al final algunos causan la muerte. Las causas son múltiples, pero la principal son las mutaciones en los genes para los diversos componentes del complejo distrofina-glucoproteína. El gen de la distrofina es uno de los más grandes del cuerpo y existen mutaciones en muchos sitios distintos dentro de éste. La **distrofia muscular de Duchenne** es una forma grave de distrofia en la que hay ausencia de la proteína distrofina en el músculo. Está ligada al cromosoma X y casi siempre es letal para los 30 años de edad. En una forma más leve de la enfermedad, la **distrofia muscular de Becker**, existe distrofina, pero está alterada o en menor cantidad. Las distrofias musculares del cinturón de las extremidades de varios tipos se relacionan con mutaciones de genes que codifican los sarcoglucanos u otros componentes del complejo distrofina-glucoproteína.

La **titina**, por su enorme tamaño y participación estructural en la sarcomera, es sitio notable en que pueden sucederse mutaciones que originarán miopatías. Las mutaciones que codifican el acortamiento de estructuras de la titina, se han vinculado con la miocardiopatía dilatada, en tanto que otras se han vinculado con la miocardiopatía hipertrófica. La distrofia de músculo estriado que se observa en el tibial anterior es una miopatía genética de la titina, y de ella cabe anticipar que se desestabilizará el estado plegado de la proteína.

Como dato interesante, muchas de las mutaciones de la titina identificadas hasta la fecha se sitúan en regiones de la proteína que se expresan en todos los músculos estriados, aunque no todos los músculos presentan afectación igual. Algunos fenotipos específicos de tipos musculares justifican la necesidad de estudiar las múltiples funciones de la titina en diversos músculos, en situaciones normales y en las patológicas.

Las miopatías provenientes de la **desmina** constituyen un grupo raro y heterogéneo de trastornos musculares los que de manera característica ocasionan agregados celulares de la desmina. Entre las manifestaciones comunes de tales cuadros están el deterioro y la consunción de los músculos distales de las extremidades pélvicas que más tarde se identifican en otras zonas corporales. Estudios en ratones a los que se eliminó la desmina han develado defectos en músculos estriados, liso y cardiaco, en particular en el diafragma y el corazón.

Miopatías metabólicas

Las mutaciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas hasta CO_2 y agua en el músculo y de la producción de ATP causan **miopatías metabólicas** (p. ej., síndrome de McArdle). Todas estas miopatías se manifiestan por intolerancia al ejercicio y la posibilidad de degradación muscular por acumulación de metabolitos tóxicos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las mialgias agudas y el adolorimiento espontáneo pueden tratarse con antiinflamatorios y reposo, pero es mucho más difícil tratar las disfunciones genéticas que se describieron en párrafos anteriores. Los objetivos globales son lentificar la pérdida de la función y la estructura del músculo y en la medida de lo posible, aliviar los síntomas que acompañan a la enfermedad. Para lentificar la evolución del trastorno son útiles la vigilancia extensa, la fisioterapia y fármacos apropiados como los corticoesteroides. Es frecuente que se necesite recurrir a dispositivos de ayuda y a las operaciones conforme evolucionan las enfermedades de este grupo.

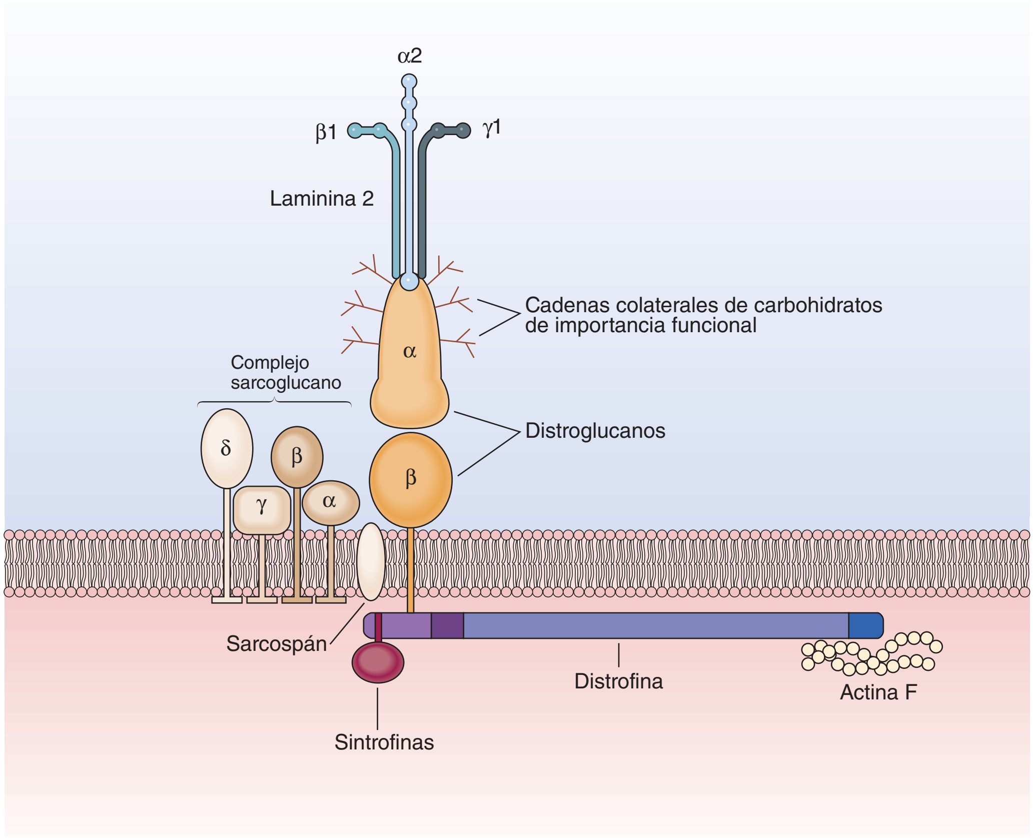


FIGURA 5-4 **Complejo distrofina-glucoproteína.** La distrofina conecta la actina F con los dos componentes del complejo distroglucano (DG), distroglucano α y β y éstos a su vez se conectan con la subunidad merosina de la laminina 211 en la matriz extracelular. El complejo de sarcoglucano de cuatro glucoproteínas (sarcoglucano α, β, γ y δ), sarcospán y sintrofinas se relacionan con el complejo distroglucano. Hay trastornos musculares relacionados con la pérdida, anormalidades (o ambas) de sarcoglucanos y merosina. (Esta figura fue adaptada de diagramas elaborados por Justin Fallon y Kevin Campbell.)

sarcolema de la fibra muscular, forma una rejilla perforada por las fibrillas musculares individuales (fig. 5-1). El espacio entre las dos capas del sistema T es una extensión del espacio extracelular. El retículo sarcoplásmico, que forma una cortina irregular alrededor de cada una de las fibrillas, tiene **cisternas terminales** grandes en contacto estrecho con el sistema T en las uniones entre las bandas A e I. En estos puntos de contacto, la disposición del sistema T central con una cisterna del retículo sarcoplásmico a cada lado condujo al uso del término **tríadas** para describir el sistema. El sistema T, que se continúa con el sarcolema, proporciona un trayecto para la transmisión rápida del potencial de acción desde la membrana celular a todas las fibrillas en el músculo. El retículo sarcoplásmico es una reserva importante de calcio y también participa en el metabolismo muscular.

COMPLEJO DISTROFINA-GLUCOPROTEÍNA

La **distrofina** es una molécula grande (peso molecular 427 000 Da) que forma un cilindro que conecta los filamentos de actina delgados con la proteína transmembrana **distroglucano** β en el sarcolema mediante proteínas más pequeñas en el citoplasma, las **sintrofinas.** El distroglucano β se conecta con la **merosina** (merosina se refiere a las lamininas que contienen la subunidad α2 en su composición trimérica) en la matriz extracelular mediante el **distroglucano** α (fig. 5-4). A su vez, los distroglucanos se relacionan con un complejo de cuatro glucoproteínas transmembrana: **sarcoglucanos α, β, γ y δ.** Este **complejo distrofina-glucoproteína** agrega fuerza al músculo al proporcionar un andamiaje para las fibrillas y conectarlas con el medio extracelular. La alteración de las características estructurales mencionadas puede ocasionar distrofias musculares diversas (consúltese el Recuadro clínico 5-1).

FENÓMENOS ELÉCTRICOS Y FLUJO IÓNICO

CARACTERÍSTICAS ELÉCTRICAS DEL MÚSCULO ESTRIADO

Los fenómenos eléctricos en el músculo estriado y los flujos iónicos que los producen comparten distintas similitudes con los del nervio, con diferencias cuantitativas en tiempo y magnitud. El potencial de membrana en reposo del músculo estriado es cercano a −90 mV. El

CUADRO 5-1 Distribución de los iones en equilibrio en los compartimientos intracelular y extracelular del músculo estriado de los mamíferos y los potenciales de equilibrio de estos iones

	Concentración (mmol/L)		
Ion[a]	Líquido intracelular	Líquido extracelular	Potencial de equilibrio (mV)
Na^+	12	145	+65
K^+	155	4	−95
H^+	13×10^{-5}	3.8×10^{-5}	−32
Cl^-	3.8	120	−90
HCO_3^-	8	27	−32
A^-	155	0	…
Potencial de membrana = −90 mV			

[a] A^- representa aniones orgánicos. El valor de Cl^- intracelular se calcula a partir del potencial de membrana con la ecuación de Nernst.

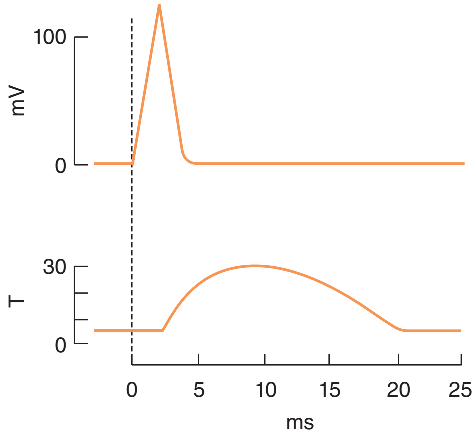


FIGURA 5-5 Respuestas eléctrica y mecánica de una fibra de músculo estriado de mamífero ante un estímulo máximo único. La respuesta eléctrica (cambio en el potencial, mV) y la respuesta mecánica (T, tensión en unidades arbitrarias) se grafican en la misma línea de las abscisas (tiempo). La respuesta mecánica es relativamente larga en comparación con la respuesta eléctrica que inicia la contracción.

potencial de acción dura 2 a 4 ms y se conduce a lo largo de la fibra muscular, aproximadamente 5 m/s. El periodo refractario absoluto dura 1 a 3 ms y las pospolarizaciones, con sus cambios relacionados en el umbral a la estimulación eléctrica, son relativamente prolongados. El inicio de los impulsos en la unión mioneural se describe en el capítulo siguiente.

DISTRIBUCIÓN Y FLUJOS IÓNICOS

La distribución de iones a través de la membrana de la fibra muscular es similar a la que ocurre por la membrana de la célula nerviosa. En el cuadro 5-1 se muestran los valores aproximados de los diversos iones y sus potenciales de equilibrio. Como en los nervios, la despolarización es sobre todo una manifestación de la entrada de Na^+ y la repolarización es principalmente una manifestación de la salida de K^+.

RESPUESTAS CONTRÁCTILES

Es importante distinguir entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo estriado. Aunque lo normal es que una respuesta no ocurra sin la otra, sus bases y características fisiológicas son diferentes. La despolarización de la fibra muscular comienza en la placa motora terminal, la estructura especializada bajo la terminación del nervio motor. El potencial de acción se transmite a lo largo de la fibra muscular e inicia la respuesta contráctil.

LA SACUDIDA MUSCULAR

Un solo potencial de acción causa una contracción breve seguida de una relajación. Esta respuesta se llama **sacudida muscular**. En la figura 5-5 el potencial de acción y la sacudida se grafican en la misma escala de tiempo.

La sacudida inicia unos 2 ms después del inicio de la despolarización de la membrana, antes que se complete la repolarización. La duración de la sacudida varía con el tipo de músculo que se somete a prueba. Las fibras musculares "rápidas", sobre todo las que participan en el movimiento fino, rápido y preciso, tienen sacudidas que duran tan sólo 7.5 ms. Las fibras musculares "lentas", en especial las implicadas en movimientos fuertes, gruesos y sostenidos, tienen sacudidas con duración de hasta 100 ms.

BASE MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN

El proceso por el cual se produce la contracción muscular es el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos. Nótese que el acortamiento no se debe a cambios en la longitud real de los filamentos gruesos o delgados, sino al aumento en la superposición de los mismos dentro de la célula muscular. La anchura de las bandas A es constante, mientras que las líneas Z se aproximan entre sí cuando el músculo se contrae y se apartan cuando se relaja (fig. 5-3).

El deslizamiento durante la contracción muscular ocurre cuando las cabezas de miosina se unen con firmeza a la actina, se flexionan en la unión de la cabeza con el cuello y luego se desprenden. Este "golpe de poder" depende de la hidrólisis simultánea de ATP. Las moléculas de miosina II son dímeros que tienen dos cabezas, pero sólo una se une con la actina en cualquier momento determinado. La figura 5-6 muestra la secuencia probable de fenómenos del golpe de poder. En el músculo en reposo, la troponina I se une con la actina y la tropomiosina y cubre los sitios donde las cabezas de miosina interactúan con la actina. También estando en reposo, la cabeza de miosina contiene ADP unido con fuerza. Después de un potencial de acción, aumenta el Ca^{2+} citosólico y el Ca^{2+} libre se une con la troponina C. Esta unión induce el debilitamiento de la interacción de troponina I con la actina y expone el sitio de unión de la actina para la miosina a fin de permitir la formación de puentes cruzados de mio-

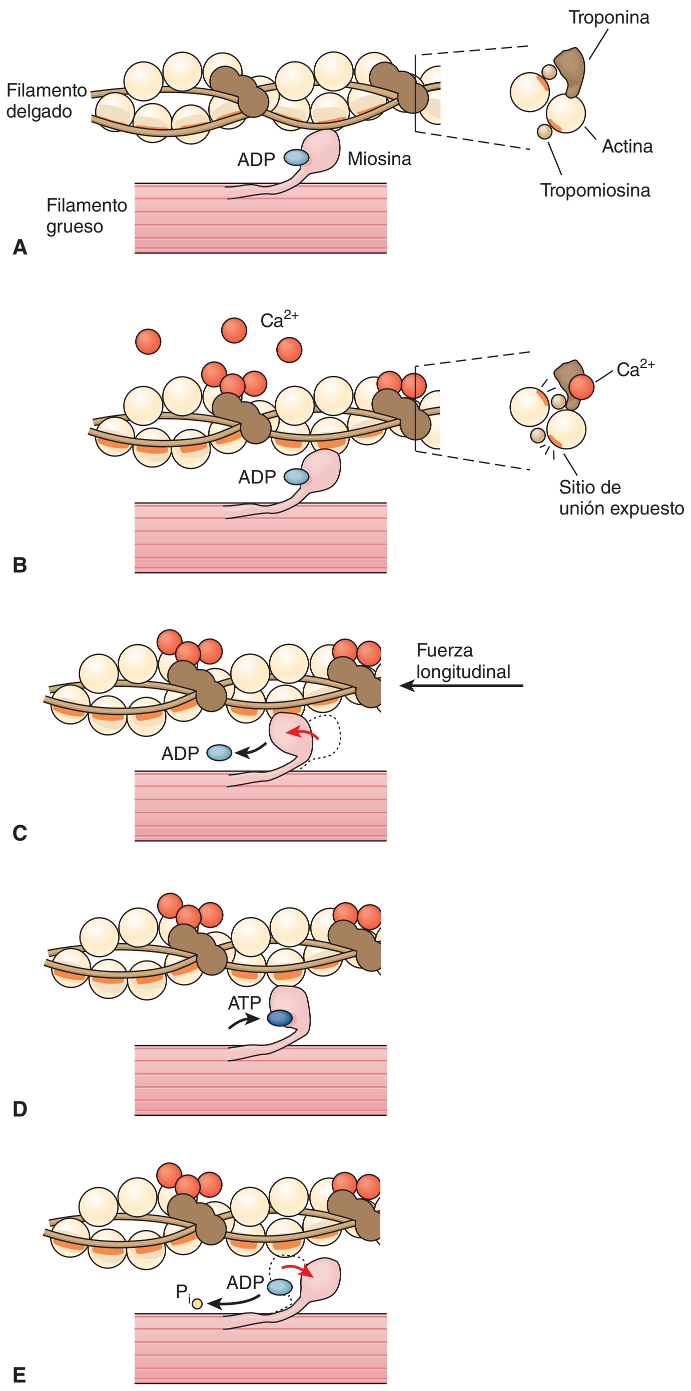


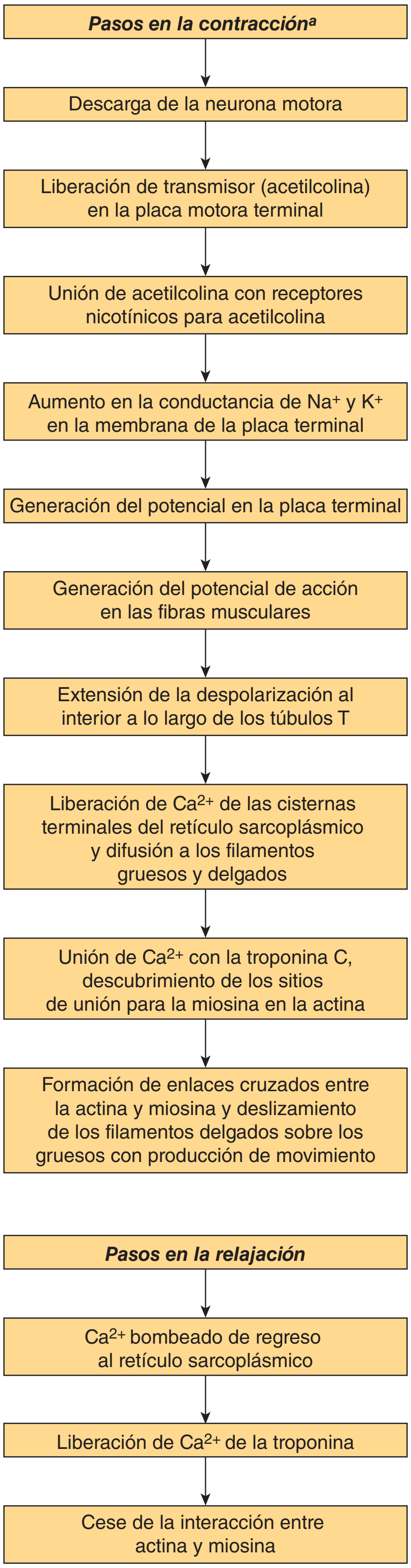
FIGURA 5-6 Golpe de poder de la miosina en el músculo estriado. A) En reposo, las cabezas de miosina están unidas al difosfato de adenosina y se dice que está en posición "erguida" con respecto al filamento delgado, que no tiene Ca^{2+} unido con el complejo troponina-tropomiosina. **B)** El Ca^{2+} unido al complejo troponina-tropomiosina indujo un cambio en la conformación del filamento delgado que permite que las cabezas de miosina formen puentes cruzados con la actina del filamento delgado. **C)** Las cabezas de miosina giran, mueven la actina unida y acortan la fibra muscular, lo que constituye el golpe de poder. **D)** Al final del golpe de poder, el ATP se une con un nuevo sitio expuesto e induce la separación del filamento de actina. **E)** El ATP se hidroliza en ADP y fosfato inorgánico (P_i) y esta energía química se usa para "erguir de nuevo" la cabeza de miosina. (Con autorización de Huxley AF, Simmons RM: Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature Oct 22;233(5321):533-538,1971 y Squire JM: Molecular mechanisms in muscular contraction. Trends Neurosci 6:409-413,1093.)

sina-actina. Cuando se forma el puente cruzado se libera ADP, lo que induce un cambio en la conformación de la cabeza de miosina que mueve el filamento delgado sobre el filamento grueso y comprende el "golpe de poder" del puente cruzado. El ATP se une rápidamente con el sitio libre en la miosina, lo que hace que la cabeza de miosina se desprenda del filamento delgado. El ATP se hidroliza y se libera fosfato inorgánico (P_i), lo que produce un "nuevo levantamiento" de la cabeza de miosina y esto completa el ciclo. Siempre que el Ca^{2+} permanezca elevado y se disponga de ATP suficiente, este ciclo se repite. Muchas cabezas de miosina realizan el ciclo casi al mismo tiempo y los ciclos se repiten, lo que produce la contracción muscular macroscópica. Cada golpe de poder acorta la sarcómera unos 10 nm. Cada filamento grueso tiene cerca de 500 cabezas de miosina y cada cabeza realiza cerca de cinco ciclos por segundo durante una contracción rápida.

Al proceso por el que la despolarización de la fibra muscular inicia la contracción se le llama **acoplamiento excitación-contracción**. El potencial de acción se transmite a todas las fibrillas de la fibra mediante el sistema T (fig. 5-7). Esto desencadena la liberación de Ca^{2+} de las cisternas terminales, los sacos laterales del retículo sarcoplásmico próximos al sistema T. La despolarización de la membrana del túbulo T activa el retículo sarcoplásmico mediante los **receptores de dihidropiridina** (**DHPR**), nombrados así por el fármaco dihidropiridina, que los bloquea (fig. 5-8). Los DHPR son conductos de Ca^{2+} activados por voltaje situados en la membrana del túbulo T. En el músculo cardiaco, la entrada del Ca^{2+} a través de estos conductos inicia la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (liberación de calcio inducida por calcio) mediante la activación del **receptor de rianodina** (**RyR**). El RyR se llama así por el alcaloide vegetal rianodina que se utilizó en su descubrimiento. Es un conducto de Ca^{2+} activado por ligando y el calcio es su ligando natural. En el músculo estriado, no es necesaria la entrada de Ca^{2+} desde el líquido extracelular (ECF) por esta vía para que se libere el calcio. En lugar de eso, el DHPR que sirve como sensor de voltaje desbloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico cercano mediante la interacción física con el RyR. El Ca^{2+} liberado aumenta rápidamente mediante la liberación de calcio inducida por calcio. El Ca^{2+} disminuye en la célula muscular por acción de la bomba Ca^{2+} ATPasa sarcoplásmica o del retículo endoplásmico (SERCA). La bomba SERCA utiliza energía de la hidrólisis del ATP para eliminar Ca^{2+} del citosol y regresarlo a las cisternas terminales, donde se almacena hasta que lo libera el potencial de acción siguiente. Una vez que la concentración de Ca^{2+} fuera del retículo ha disminuido lo suficiente, cesa la interacción química entre la miosina y la actina y el músculo se relaja. Nótese que el ATP aporta la energía tanto para la contracción (en la cabeza de miosina) como para la relajación (a través de la SERCA). Si se inhibe el transporte de Ca^{2+} al retículo, no se produce la relajación aunque no haya más potenciales de acción; la contracción sostenida resultante se llama **contractura**. Las alteraciones en la respuesta de excitación en músculos son el sustento de diversas anormalidades (Recuadro clínico 5-2).

TIPOS DE CONTRACCIÓN

La contracción muscular implica acortamiento de los elementos contráctiles, pero como los músculos tienen elementos elásticos y viscosos en serie con el mecanismo contráctil, es posible que la con-


Pasos en la contracción[a]
Descarga de la neurona motora
Liberación de transmisor (acetilcolina) en la placa motora terminal
Unión de acetilcolina con receptores nicotínicos para acetilcolina
Aumento en la conductancia de Na^+ y K^+ en la membrana de la placa terminal
Generación del potencial en la placa terminal
Generación del potencial de acción en las fibras musculares
Extensión de la despolarización al interior a lo largo de los túbulos T
Liberación de Ca^{2+} de las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico y difusión a los filamentos gruesos y delgados
Unión de Ca^{2+} con la troponina C, descubrimiento de los sitios de unión para la miosina en la actina
Formación de enlaces cruzados entre la actina y miosina y deslizamiento de los filamentos delgados sobre los gruesos con producción de movimiento
Pasos en la relajación
Ca^{2+} bombeado de regreso al retículo sarcoplásmico
Liberación de Ca^{2+} de la troponina
Cese de la interacción entre actina y miosina

[a] Los primeros seis pasos de la contracción se describen en el capítulo 4.

FIGURA 5-7 Flujo de información que conduce a la contracción muscular.

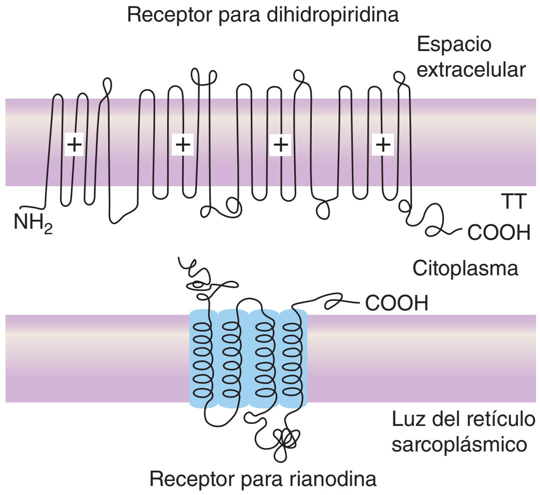

Receptor para dihidropiridina
Espacio extracelular
+
+
+
+
NH_2
TT
COOH
Citoplasma
COOH
Luz del retículo sarcoplásmico
Receptor para rianodina

FIGURA 5-8 Relación del túbulo T (TT) con el retículo sarcoplásmico en el transporte de Ca^{2+}. En el músculo estriado, el receptor para dihidropiridina activado por voltaje en el túbulo T inicia la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SR) a través del receptor para rianodina (RyR). Cuando se percibe un cambio en el voltaje se produce una interacción física entre el receptor de dihidropiridina (DHPR) unido al sarcolema y el RyR unido al retículo sarcoplásmico. Esta interacción activa al RyR y permite la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

tracción ocurra sin un descenso apreciable en la longitud del músculo completo (fig. 5-9). Esta contracción se llama **isométrica** ("misma longitud"). La contracción contra una carga constante con disminución de la longitud muscular es **isotónica** ("misma tensión"). Nótese que como el trabajo es producto de la fuerza multiplicada por la distancia, las contracciones isotónicas ejercen un trabajo, pero no las isométricas. En otras situaciones, el músculo puede realizar un trabajo negativo mientras se alarga contra un peso constante.

SUMA DE CONTRACCIONES

La respuesta eléctrica de una fibra muscular a la estimulación repetida es como la del nervio. La fibra es refractaria a los estímulos eléctricos sólo durante la fase ascendente y parte de la fase descendente del potencial en espiga. En ese momento, la contracción iniciada por el primer estímulo apenas empieza. Sin embargo, como el mecanismo de contracción no tiene un periodo refractario, la estimulación repetida antes que ocurra la relajación produce activación adicional de los elementos contráctiles y una respuesta que se agrega a la contracción ya presente. Este fenómeno se conoce como **suma de contracciones**. La tensión desarrollada durante la suma es mucho mayor que la producida durante la sacudida muscular individual. Con la estimulación repetida rápida, la activación del mecanismo contráctil se produce en repetidas ocasiones antes de que haya cualquier relajación y las respuestas individuales se fusionan en una contracción continua. Esta respuesta se llama **tetania** (**contracción tetánica**). Es una **tetania completa** cuando no existe relajación entre los estímulos y una **tetania incompleta** cuando hay periodos de relajación incompleta entre los estímulos sumados. Durante la tetania completa, la tensión desarrollada es cuatro veces mayor a la producida por las contracciones con una sacudida individual. La figura 5-10 mues-

RECUADRO CLÍNICO 5-2

Conductopatías musculares

Las conductopatías son enfermedades que provienen de mutaciones de caracteres fundamentales o disregulación de los conductos iónicos. Las enfermedades en cuestión suelen manifestarse en células excitables que incluyen músculos. En las formas que componen el grupo de **miotonías** la relajación muscular se prolonga después de contracción voluntaria. Las bases moleculares de las miotonías dependen de la disfunción de conductos que modelan el potencial de acción. La distrofia miotónica es causada por una mutación dominante autosómica que origina la hiperexpresión del conducto de potasio (aunque la mutación *no está* en el conducto de ese ion). Diversas miotonías han provenido de mutaciones en los conductos de sodio (como la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita, o trastornos congénitos de los conductos de Na^+), o conductos de cloruro (por ejemplo, la miotonía dominante o recesiva congénita). La **miastenia** definida como debilidad o enfermedad muscular anormal también puede depender de la pérdida de la función de conductos iónicos en los músculos. En la **miastenia congénita** la persona tiene un trastorno hereditario de alguno de los conductos iónicos necesarios para la transmisión de señales neuronales a la respuesta muscular. Se ha demostrado que las mutaciones de los conductos de Ca^{2+} que permiten la liberación del transmisor neuronal o del receptor de acetilcolina de conductos catiónicos inespecíficos, importantes en la identificación de transmisores neuronales originan miastenia congénita. Las alteraciones de las funciones de conductos también surgen en enfermedades autoinmunitarias como la observada en **miastenia grave**. En la enfermedad en cuestión, los anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina disminuyen su presencia funcional en la membrana muscular incluso en casi 80%, lo cual limita la respuesta del músculo a la liberación del transmisor neuronal. Las conductopatías también aparecen en los conductos de liberación de calcio en músculo (receptores de rianodina) que amplifican la respuesta del calcio dentro de las células. Las mutaciones en cuestión ocasionan **hipertermia maligna**. Las personas con el trastorno mencionado tienen función muscular normal en situaciones fisiológicas. Sin embargo, la exposición a agentes anestésicos y en casos raros a un medio caluroso o el ejercicio agotador, inducen la liberación anormal de calcio del retículo sarcoplásmico en el miocito, con lo cual se produce una contracción muscular sostenida y generación de calor y en algunos casos el paciente puede morir.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las manifestaciones propias de cada conductopatía pueden ser similares, pero los tratamientos de enfermedades individuales incluyen fármacos de muy diversa índole, que intentan actuar en el conducto iónico deficiente (o en proteínas propias de dicho conducto). La farmacoterapia apropiada mejora síntomas y conserva la función muscular en nivel aceptable. Otras intervenciones que se realizan en enfermedades individuales incluyen evitar movimientos musculares que exacerban la enfermedad.

tra el desarrollo de tetania incompleta y completa como respuesta a los estímulos de frecuencia creciente.

La frecuencia de estimulación en la que ocurre la suma de contracciones depende de la duración de la sacudida del músculo particular que se estudia. Por ejemplo, si la duración de la sacudida es de 10 ms, las frecuencias menores a 1/10 ms (100/s) causan respuestas aisladas interrumpidas por relajación completa; las mayores de 100/s producen adición.

RELACIÓN ENTRE LONGITUD MUSCULAR, TENSIÓN MUSCULAR Y VELOCIDAD DE CONTRACCIÓN

Tanto la tensión que desarrolla el músculo cuando se estimula para producir una contracción isométrica (la **tensión total**) como la **tensión pasiva** ejercida por el músculo no estimulado varían con la longitud de la fibra muscular. Esta relación puede estudiarse en una preparación de músculo estriado completo, como se muestra en la figura 5-9. La longitud del músculo puede variar si se cambia la distancia entre sus dos puntos de fijación. En cada longitud se mide la tensión pasiva, luego se aplica un estímulo eléctrico al músculo y se mide la tensión total. La diferencia entre los dos valores en cualquier longitud es la cantidad de tensión que se genera en realidad con el proceso contráctil, la **tensión activa**. La **figura 5-11** muestra los registros obtenidos al graficar la tensión pasiva y la tensión total contra la longitud muscular. Se obtienen curvas similares cuando se estudian fibras musculares aisladas. La longitud del músculo con la cual se alcanza la tensión activa máxima se llama **longitud de reposo**. El término proviene de experimentos que demostraron que la longitud de muchos de los músculos del cuerpo en reposo es la longitud a la cual desarrollan la tensión máxima.

La relación observada entre longitud y tensión en el músculo estriado se explica por el mecanismo de deslizamiento de los filamentos de la contracción muscular. Cuando la fibra muscular se contrae en forma isométrica, la tensión desarrollada es proporcional al número de puentes cruzados entre las moléculas de actina y miosina. Cuando se estira el músculo, la superposición entre la actina y la miosina se reduce, por lo que también disminuye el número de enlaces cruzados. Por el contrario, cuando el músculo es mucho más corto que su longitud de reposo, la distancia que los filamentos delgados pueden moverse es reducida.

La velocidad de la contracción muscular varía en forma inversa a la carga del músculo. En una carga determinada, la velocidad es máxima en la longitud de reposo y disminuye si el músculo es más corto o más largo que esta longitud.

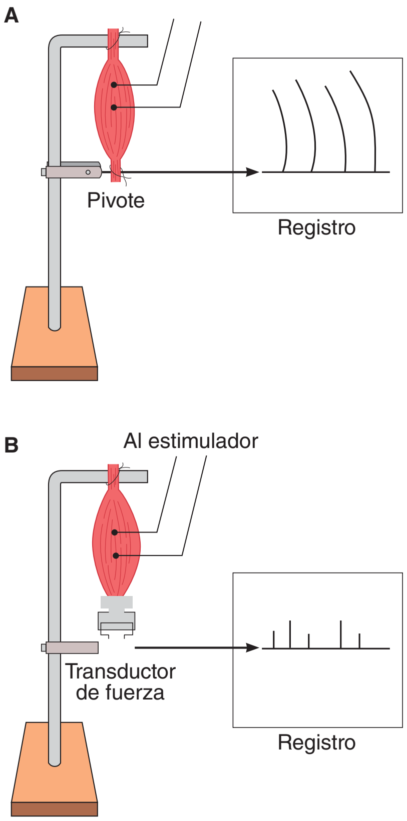


FIGURA 5-9 **A)** Preparación muscular dispuesta para el registro de contracciones isotónicas. **B)** Preparación dispuesta para el registro de contracciones isométricas. En **A**, el músculo se fija a una palanca de registro que se balancea sobre un pivote. En **B** se une a un transductor electrónico que mide la fuerza generada sin permitir que el músculo se acorte.

TIPOS DE FIBRAS

Aunque en general las fibras de músculo estriado se parecen entre sí, el músculo estriado es un tejido heterogéneo formado por fibras que varían en cuanto a su actividad de ATPasa de miosina, velocidad contráctil y otras propiedades. Con frecuencia, los músculos se clasifican en dos tipos, "lentos" y "rápidos". Estos músculos pueden contener una mezcla de tres tipos de fibras: tipo I (o SO por oxidación lenta [*slow-oxidative*]), tipo IIA (FOG, por oxidación y glucólisis rápida [*fast-oxidative-glycolytic*]) o tipo IIB (FG, por glucólisis rápida [*fast-glycolytic*]). El cuadro 5-2 resume algunas de las propiedades relacionadas con las fibras tipos I, IIA y IIB. Aunque este esquema de clasificación es válido para el músculo de muchas especies de mamíferos, existen variaciones significativas de las fibras dentro y entre los músculos. Por ejemplo, las fibras tipo I en un músculo determinado pueden ser más grandes que las fibras tipo IIA de un músculo distinto del mismo animal. Muchas de las divergencias en las fibras que conforman los músculos derivan de diferencias en las proteínas que contienen. La mayor parte de éstas está codificada por familias de múltiples genes. Se han identificado 10 **isoformas** diferentes de las cadenas pesadas de miosina (MHC). También hay isoformas de cada uno de los dos tipos de cadenas ligeras. Parece que sólo hay una forma de actina, pero múltiples isoformas de tropomiosina y de los tres componentes de la troponina.

FUENTES ENERGÉTICAS Y METABOLISMO

La contracción muscular requiere energía y el músculo se ha llamado "una máquina para convertir energía química en trabajo mecánico". La fuente inmediata de esta energía es el ATP, el cual se produce por el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

FOSFORILCREATINA

El ATP se sintetiza de nuevo a partir del ADP por la adición de un grupo fosfato. Parte de la energía de esta reacción endotérmica se obtiene del desdoblamiento de la glucosa a CO_2 y H_2O, pero en el músculo también existe otro compuesto de fosfato rico en energía que aporta esta energía por periodos cortos. Este compuesto es la **fosforilcreatina**, que se hidroliza en creatina y grupos fosfato, con la liberación de una cantidad considerable de energía (fig. 5-12). En reposo, parte del ATP de las mitocondrias transfiere su fosfato a la creatina, por lo que se acumula una reserva de fosforilcreatina. Durante el ejercicio, la fosforilcreatina se hidroliza en la unión entre las cabezas de miosina y la actina, lo que forma ATP a partir de ADP y permite que continúe la contracción.

DEGRADACIÓN DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

En reposo o durante el ejercicio ligero, los músculos utilizan lípidos en forma de ácidos grasos libres como fuente energética. Conforme aumenta la intensidad del ejercicio, los lípidos no pueden aportar la energía a la velocidad suficiente, por lo que el uso de carbohidratos se convierte en el componente principal en la mezcla de combustible

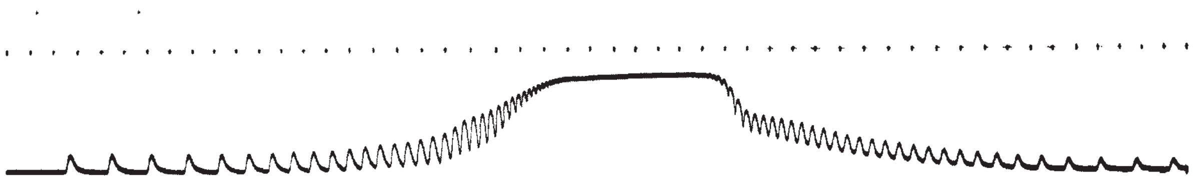


FIGURA 5-10 **Tetania.** Tensión isométrica de una fibra muscular aislada durante la estimulación continua con frecuencia creciente y decreciente. Los puntos en la parte superior están a intervalos de 0.2 s. Nótese el desarrollo de la tetania incompleta y luego la tetania completa conforme aumenta la estimulación y el regreso de la tetania incompleta, luego la respuesta completa conforme disminuye la frecuencia de la estimulación.

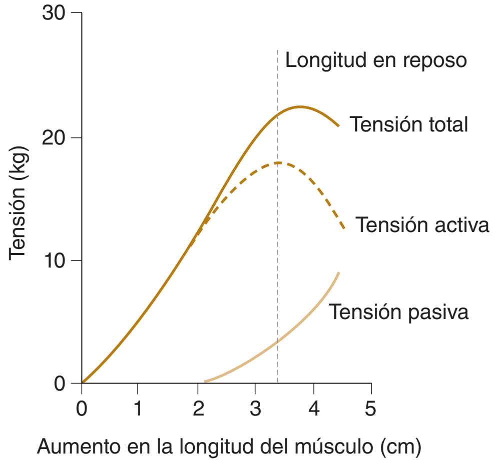


FIGURA 5-11 **Relación longitud-tensión para el músculo tríceps humano.** La curva de tensión pasiva mide la tensión ejercida por este músculo estriado en cada longitud sin estimulación. La curva de tensión total representa la tensión desarrollada cuando el músculo se contrae en forma isométrica como respuesta a un estímulo máximo. La tensión activa es la diferencia entre ambas.

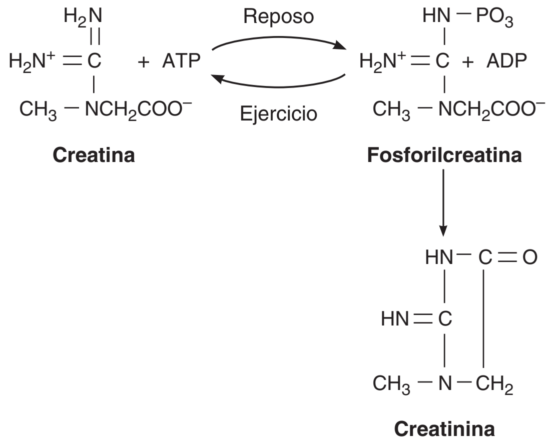


FIGURA 5-12 **Ciclo de creatina, fosforilcreatina y creatinina en el músculo.** Durante los periodos de gran actividad, el ciclo de la fosforilcreatina permite la liberación rápida de ATP para sostener la actividad muscular.

muscular. Por tanto, durante el ejercicio, gran parte de la energía para sintetizar de nuevo fosforilcreatina y ATP proviene del desdoblamiento de glucosa a CO_2 y H_2O. La glucosa del torrente sanguíneo entra a las células, donde se degrada a piruvato mediante una serie de reacciones químicas. Otra fuente de glucosa intracelular y por consiguiente de piruvato, es el glucógeno, un polímero de carbohidratos muy abundante en el hígado y el músculo estriado. En presencia de la cantidad adecuada de oxígeno, el piruvato entra al ciclo del ácido cítrico y se metaboliza hasta CO_2 y H_2O a través de este ciclo y la llamada vía enzimática respiratoria. Este proceso se conoce como **glucólisis aerobia**. El metabolismo de la glucosa o del glucógeno hasta CO_2 y H_2O forma grandes cantidades de ATP a partir de ADP. Si los suministros de oxígeno son insuficientes, el piruvato formado a partir de la glucosa no entra al ciclo del ácido carboxílico, sino que se reduce a lactato. Este proceso de **glucólisis anaerobia** permite la producción neta de cantidades mucho menores de enlaces de fosfato de alta energía y no requiere la presencia de oxígeno. En la figura 5-13 se presenta una revisión breve de las diversas reacciones implicadas en el aporte de energía al músculo estriado.

CUADRO 5-2 **Clasificación de los tipos de fibra en los músculos estriados**

	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Otros nombres	Oxidativa lenta (SO)	Oxidativa, glucolítica rápida (FOG)	Glucolítica rápida (FG)
Color	Rojo	Rojo	Blanco
Actividad de la ATPasa de miosina	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidad del retículo sarcoplásmico para bombear Ca^{2+}	Moderada	Alta	Alta
Diámetro	Pequeño	Grande	Grande
Capacidad glucolítica	Moderada	Alta	Alta
Capacidad oxidativa	Alta	Moderada	Baja
Tipo de unidad motora relacionada	Lenta (S)	Rápida resistente a la fatiga (FR)	Rápida fatigable (FF)
Potencial de membrana = –90 mV			
Capacidad oxidativa	Alta	Moderada	Baja

EL MECANISMO DE DEUDA DE OXÍGENO

Durante el ejercicio, los vasos sanguíneos del músculo se dilatan y el flujo sanguíneo aumenta para intensificar el suministro de oxígeno disponible. Hasta cierto punto, el aumento en el consumo de oxíge-

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + H_3PO_4 + 7.3\text{ kcal}$$

$$\text{Fosforilcreatina} + ADP \rightleftarrows \text{Creatina} + ATP$$

$$\text{Glucosa} + 2\,ATP\ (\text{o glucógeno} + 1\,ATP) \xrightarrow{\text{Anaerobia}} 2\ \text{Ácido láctico} + 4\,ATP$$

$$\text{Glucosa} + 2\,ATP\ (\text{o glucógeno} + 1\,ATP) \xrightarrow{\text{Oxígeno}} 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 40\,ATP$$

$$FFA \xrightarrow{\text{Oxígeno}} CO_2 + H_2O + ATP$$

FIGURA 5-13 **Recambio del ATP en las células musculares.** Energía liberada por la hidrólisis de 1 mol de ATP y las reacciones para la nueva síntesis de ATP. La cantidad de ATP formada por mol de ácido graso libre (FFA) oxidado es grande, pero varía según el tamaño del FFA. Por ejemplo, la oxidación completa de 1 mol de ácido palmítico genera 140 mol de ATP.

no es proporcional a la energía gastada y todas las necesidades energéticas se cubren con procesos aerobios. Sin embargo, cuando el esfuerzo muscular es muy grande, la resíntesis aerobia para recuperar las reservas energéticas no puede mantener el ritmo de su utilización. En estas condiciones, todavía se usa la fosforilcreatina para la síntesis de nuevo ATP. Además, parte de la síntesis de ATP se realiza con la energía liberada por el desdoblamiento anaerobio de glucosa a lactato. El uso de la vía anaerobia se autolimita porque a pesar de la rápida difusión del lactato al torrente sanguíneo, se acumula lo suficiente en los músculos para que al final se rebase la capacidad de los amortiguadores del tejido y se produzca un descenso del pH que inhibe las enzimas. No obstante, por periodos cortos, la presencia de una vía anaerobia para el desdoblamiento de la glucosa permite un esfuerzo muscular de mucho mayor magnitud a la que sería posible sin ésta. Por ejemplo, en una carrera de 100 metros que tarda 10 segundos, 85% de la energía consumida se obtiene por vía anaerobia; en una carrera de 3.2 km que tarda 10 minutos, 20% de la energía se obtiene por un proceso anaerobio y en una carrera de distancia larga que tarda 60 minutos, sólo 5% de la energía proviene del metabolismo anaerobio.

Después que termina un periodo de esfuerzo, se consume oxígeno adicional para eliminar el exceso de lactato, reponer las reservas de ATP y fosforilcreatina y restituir las pequeñas cantidades de oxígeno que se liberaron de la mioglobina. Si no se repone el ATP los músculos se tornan rígidos (Recuadro clínico 5-3). La cantidad de oxígeno adicional consumido es proporcional al grado en que las demandas energéticas durante el esfuerzo rebasaron la capacidad para la síntesis aerobia de reservas energéticas; es decir, la magnitud a la cual se presentó una **deuda de oxígeno**. Esta deuda se mide en forma experimental mediante la cuantificación del consumo de O_2 después del ejercicio hasta que se llega a un consumo basal constante, luego se resta el consumo basal del total. La cantidad de esta deuda puede ser seis veces el consumo basal de oxígeno, lo cual indica que el sujeto es capaz de realizar un esfuerzo seis veces mayor del que habría sido posible sin dicha deuda.

PRODUCCIÓN DE CALOR EN EL MÚSCULO

Desde el punto de vista termodinámico, la energía suministrada al músculo debe ser igual al gasto energético. El gasto energético se muestra en el trabajo muscular, en los enlaces de fosfato de alta energía formados para uso posterior y en calor. La eficiencia mecánica general del músculo estriado (trabajo realizado/gasto energético total) varía hasta 50% cuando se levanta un peso durante la contracción isotónica y es de 0% en la contracción isométrica. El almacenamiento de energía en los enlaces de fosfato es un factor menor. Por consiguiente, la producción de calor es considerable. El calor que se produce en el músculo puede medirse de manera exacta con termopares adecuados.

El **calor de reposo**, calor que se emite en estado de reposo, es la manifestación externa de procesos metabólicos basales. El calor producido en exceso al de reposo durante la contracción se denomina **calor inicial**. Está constituido por el **calor de activación**, el calor que el músculo produce siempre que se contrae y el **calor de acortamiento**, que es proporcional a la distancia que el músculo se acorta. Parece que el calor de acortamiento se debe a algún cambio en la estructura del músculo durante el acortamiento.

Después de la contracción, la producción de calor por arriba del calor de reposo continúa hasta por 30 minutos. Este **calor de recuperación** es el que se libera por procesos metabólicos que regresan al músculo a su estado previo a la contracción. El calor de recuperación del músculo es casi igual al calor inicial; o sea, el calor producido durante la recuperación es igual al producido durante la contracción.

Si un músculo que se contrajo en forma isotónica regresa a su longitud original, se produce calor adicional al calor de recuperación (**calor de relajación**). Debe realizarse un trabajo externo en el músculo para regresarlo a su longitud previa y el calor de relajación es una manifestación de este trabajo.

RECUADRO CLÍNICO 5-3

Rigidez muscular

Cuando las fibras musculares agotan por completo el ATP y la fosforilcreatina, desarrollan un estado de rigidez llamado rigidez muscular. Cuando esto ocurre después de la muerte, la condición se denomina **rigidez cadavérica**. En la rigidez, casi todas las cabezas de miosina se unen con la actina, pero en forma anormal, fija y resistente. Los músculos eficazmente quedan "inmovilizados" y son muy rígidos al tacto.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO ESTRIADO EN EL ORGANISMO INTACTO

LA UNIDAD MOTORA

La inervación de sus fibras es de suma importancia en la función de los músculos (Recuadro clínico 5-4). Como los axones de las neuro-

RECUADRO CLÍNICO 5-4

Desnervación muscular

En el animal o ser humano intacto, el músculo estriado saludable no se contrae, excepto como respuesta a la estimulación de su nervio motor. La destrucción de este nervio causa atrofia muscular; también produce excitabilidad anormal del músculo y aumenta su sensibilidad a la acetilcolina circulante (**hipersensibilidad por desnervación**, cap. 6). Aparecen contracciones finas e irregulares de las fibras individuales (**fibrilaciones**). Este es el cuadro básico de una **lesión de neurona motora inferior**. Si el nervio motor se regenera, las fibrilaciones desaparecen. Por lo general, las contracciones no son visibles a simple vista y no deben confundirse con las **fasciculaciones**, que son contracciones espasmódicas visibles de grupos de fibras musculares que ocurren como resultado de la descarga patológica de las neuronas motoras espinales.

nas motoras espinales que inervan al músculo estriado se ramifican para llegar a varias fibras musculares, la cantidad más pequeña de músculo que puede contraerse como respuesta a la excitación de una sola neurona motora no es una fibra muscular, sino todas las fibras inervadas por la neurona. Cada neurona motora individual y las fibras musculares a las que inerva constituyen una **unidad motora**. El número de fibras musculares en una unidad motora es variable. En aquellos músculos como los de la mano y los encargados del movimiento del ojo (es decir, músculos que realizan movimiento fino, graduado y preciso), cada unidad motora inerva muy pocas (entre tres y seis) fibras musculares. Por otro lado, puede haber hasta 600 fibras musculares por unidad motora en los músculos de la pierna humana. El grupo de fibras musculares que contribuye a una unidad motora puede estar entremezclado en un músculo. Esto significa que aunque se contraen como unidad, no siempre son fibras "vecinas" dentro del músculo.

Cada neurona motora espinal inerva sólo un tipo de fibra muscular, por lo que las fibras musculares de una unidad motora son del mismo tipo. Con base en el tipo de fibra muscular que inervan y por tanto, con base en la duración de su contracción de sacudida, las unidades motoras se dividen en unidades S (lentas), FR (rápidas y resistentes a la fatiga) y FF (rápidas y susceptibles a la fatiga). Resulta interesante que también existe una gradación de inervación de estas fibras, las fibras S tienden a tener un índice de inervación bajo (o sea, unidades pequeñas) y las fibras FF tienden a tener un índice de inervación alto (o sea, unidades grandes). El reclutamiento de unidades motoras durante la contracción muscular no es aleatorio, sino que sigue un esquema general, el **principio del tamaño**. En general, una acción muscular específica se desarrolla primero por la incorporación de unidades motoras S que se contraen despacio para producir una contracción controlada. Después se incluyen las unidades motoras FR, lo que produce una respuesta más potente en un tiempo corto. Al final se incorporan las unidades FF para las tareas más demandantes. Por ejemplo, en los músculos de la pierna las unidades pequeñas y lentas se reclutan primero para ponerse de pie. Conforme se inicia el movimiento de la marcha, aumenta la incorporación de unidades FR. Cuando este movimiento se convierte en carrera o salto, se agregan las unidades FF. Por supuesto que el reclutamiento de fibras se superpone, pero en general se cumple con este principio.

Las diferencias entre los tipos de unidades musculares no son inherentes a la actividad, sino que están determinadas, entre otras cosas, a ella. Cuando se corta el nervio de un músculo lento y el nervio de un músculo rápido se une al extremo seccionado, el nervio rápido crece e inerva al músculo que antes era lento. El resultado es que el músculo se vuelve rápido, se producen los cambios correspondientes en sus isoformas de proteínas musculares y en la actividad de la ATPasa de miosina. Este cambio se debe a variaciones en el patrón de actividad del músculo; en experimentos de estimulación pueden inducirse cambios en la expresión de los genes MHC y por consiguiente en las isoformas MHC, con variaciones en el patrón de la actividad eléctrica empleada para estimular al músculo. Lo que ocurre con más frecuencia es que las fibras musculares se alteren por la modificación en la actividad iniciada con el ejercicio (o la falta del mismo). El aumento de la actividad produce hipertrofia de las células musculares, lo cual permite aumentar la fuerza contráctil. Las fibras de tipo IIA y IIB son las más susceptibles a estos cambios. Otra opción es que la inactividad produzca atrofia de células musculares y pérdida de la fuerza contráctil. Las fibras tipo I, es decir, las que se usan más a menudo, son las más susceptibles a estos cambios.

ELECTROMIOGRAFÍA

La activación de las unidades motoras puede estudiarse mediante electromiografía, el proceso de registrar la actividad eléctrica del músculo. Lo anterior se puede realizar en humanos no anestesiados y para ello se utilizan pequeños discos metálicos en la piel sobre el músculo, que actuan como electrodos de "captación" o por el empleo de electrodos de aguja o hilos de alambre introducidos en el músculo. El registro que se obtiene con los electrodos comentados es el **electromiograma** (**EMG**). Con cualquiera de los dos tipos de dispositivos es posible captar la actividad de fibras musculares aisladas. El EMG medido capta la diferencia de potencial entre los dos electrodos, la cual se altera con la activación de los músculos que están entre los electrodos. La **figura 5-14** muestra un EMG típico.

La electromiografía ha demostrado que existe poca o ninguna actividad espontánea en los músculos estriados de personas sanas en reposo. Con la actividad voluntaria mínima se descargan unas cuantas unidades motoras y con el aumento del esfuerzo voluntario cada vez más fibras participan para vigilar el **reclutamiento de las unidades motoras**. Por lo tanto, la gradación de la respuesta muscular en parte es una función del número de unidades motoras activadas. Además, también influye la frecuencia de descarga en las fibras nerviosas individuales, la tensión desarrollada durante una contracción tetánica es mayor que durante sacudidas individuales. La longitud del músculo es otro factor. Por último, las unidades motoras disparan en forma asincrónica, esto es, desfasadas unas de otras. Este disparo asincrónico hace que las respuestas de la fibra muscular individual se fusionen en una contracción leve del músculo completo. En resumen, los EMG pueden usarse para vigilar en forma rápida (y muy general) la actividad eléctrica anormal relacionada con las respuestas musculares.

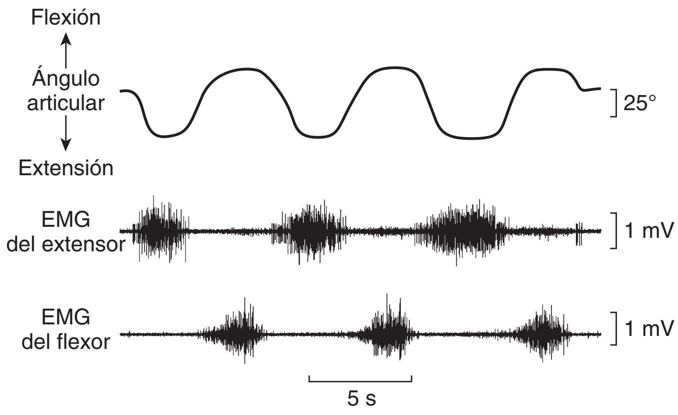


FIGURA 5-14 Ángulo articular relativo y trazos electromiográficos de los músculos extensor y flexor largo del pulgar durante la flexión y la extensión alternas de la articulación distal del pulgar. Los dos músculos recién mencionados extienden y flexionan, respectivamente, la articulación distal del pulgar. El ángulo articular distal del pulgar (*trazo superior*) se superpone a los dos trazos de los dos músculos mencionados (extensor) (*trazo medio*) y flexor (*trazo inferior*) del electromiograma. Se destacan los perfiles alternados de activación y reposo conforme se utiliza un músculo para la extensión y el otro, para la flexión. (Con autorización de Andrew J. Fuglevand.)

LA FUERZA DEL MÚSCULO ESTRIADO

El músculo estriado humano puede ejercer 3 a 4 kg de tensión por cm^2 de área transversal. Esta cifra es semejante a la obtenida en diversos estudios animales y parece ser constante entre las especies de mamíferos. Como muchos de los músculos de los humanos tienen un área grande al corte transversal, la tensión que pueden desarrollar es muy grande. Por ejemplo, el gastrocnemio no sólo soporta el peso de todo el cuerpo durante el ascenso, sino que resiste una fuerza varias veces más grande cuando el pie golpea el suelo durante la carrera o el salto. Un ejemplo aún más impresionante es el músculo glúteo mayor, que puede ejercer una tensión de 1 200 kg. La tensión total que podría desarrollarse si todos los músculos del cuerpo de un varón adulto jalaran juntos es de casi 22 000 kg (casi 22 toneladas).

MECÁNICA CORPORAL

Por lo general, los movimientos corporales están organizados de tal manera que aprovechan al máximo los principios fisiológicos delineados antes. Por ejemplo, las inserciones musculares en el cuerpo son tales que muchos de ellos están normalmente en su longitud de reposo, o cerca de ella, cuando empiezan a contraerse. En los músculos que se extienden sobre más de una articulación, el movimiento en una de ellas podría compensar el movimiento en la otra, de manera que haya relativamente poco acortamiento del músculo durante la contracción. Las contracciones casi isométricas de este tipo permiten desarrollar la tensión máxima por contracción. Los músculos de la corva se extienden desde la pelvis, sobre la articulación de la cadera y la articulación de la rodilla hasta la tibia y el peroné. La contracción de la corva produce la flexión de la pierna sobre el muslo. Si el muslo se flexiona sobre la pelvis al mismo tiempo, el alargamiento de los músculos de la corva sobre la cadera tiende a compensar el acortamiento sobre la articulación de la rodilla. En el curso de varias actividades, el cuerpo se mueve de manera que pueda aprovechar esto. Factores como el momento y el equilibrio se integran al movimiento corporal en formas que hacen posible el movimiento máximo con el esfuerzo muscular mínimo. Un efecto neto es que la carga aplicada a los tendones y huesos rara vez es mayor de 50% de su punto de rotura, lo que los protege del daño.

Al caminar, cada extremidad pasa en forma rítmica por una fase de soporte o postura cuando el pie está en el piso y una fase de balanceo cuando el pie está separado del suelo. Las fases de soporte de ambas piernas se superponen, por lo que existen dos periodos de doble soporte en cada ciclo. Existe un brote breve de actividad en los flexores de la pierna al principio de cada paso y luego la pierna se inclina hacia adelante con una contracción muscular un poco más activa. Por lo tanto, los músculos sólo están activos durante una fracción de cada paso y caminar por periodos prolongados causa relativamente poca fatiga.

Un adulto joven que camine a un paso cómodo se mueve a una velocidad aproximada de 80 m/min y genera un gasto de potencia de 150 a 175 W por paso. Se pidió a un grupo de adultos que caminara a su velocidad más cómoda y eligió una velocidad cercana a 80 m/min, se encontró que elegían la velocidad a la que su gasto energético era mínimo. Caminar a mayor o menor velocidad requirió de más energía.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO CARDIACO

Las estriaciones del músculo cardiaco son similares a las del músculo estriado, cuenta con líneas Z. Hay grandes cantidades de mitocondrias alargadas en contacto estrecho con las fibrillas musculares. Las fibras musculares se ramifican e intercalan, pero cada una es una unidad completa rodeada por una membrana celular. En el sitio en el que una membrana celular entra en contacto con otra, las membranas de ambas fibras corren paralelas entre sí mediante una extensa serie de pliegues. Estas áreas, que siempre se presentan en las líneas Z, se llaman **discos intercalados** (fig. 5-15). Establecen una unión fuerte entre las fibras, mantienen la cohesión entre células, por lo que el impulso de una célula contráctil puede transmitirse a lo largo de su eje a la siguiente. A los lados de las fibras musculares, junto a los discos, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan por segmentos considerables y forman uniones comunicantes. Estas uniones proporcionan puentes de baja resistencia para la diseminación de la excitación de una fibra hacia otra. Permiten al músculo cardiaco funcionar como si fuera un sincitio, aunque no existen puentes protoplásmicos entre las células. El sistema T en el músculo cardiaco se localiza en las líneas Z y no en la unión A-I, lugar donde se sitúa en el músculo estriado de los mamíferos.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS

POTENCIALES DE MEMBRANA EN REPOSO Y EN ACCIÓN

El potencial de membrana en reposo de las células musculares cardiacas de los mamíferos es cercano a −80 mV. La estimulación produce un potencial de acción propagado que inicia la contracción. Aunque los potenciales de acción varían entre los cardiomiocitos en distintas regiones del corazón (se describe en el cap. 29), puede usarse el potencial de acción de un cardiomiocito ventricular típico como ejemplo (fig. 5-16). La despolarización procede con rapidez y se sobrepasa el potencial cero, como en el músculo estriado y el nervio, pero luego sigue una meseta antes de que el potencial de membrana regrese al punto basal.

En los corazones de mamíferos, la despolarización dura cerca de 2 ms, pero la fase de meseta y repolarización dura 200 ms o más. Por lo tanto, la repolarización no está completa hasta que ya pasó la mitad de la contracción.

Como en otros tejidos excitables, los cambios en la concentración externa de K^+ afectan el potencial de membrana en reposo del músculo cardiaco, mientras que los cambios en la concentración interna de Na^+ afectan la magnitud del potencial de acción. La despolarización rápida inicial y el hecho de sobrepasar el punto basal (fase 0) se deben a la abertura de los conductos de Na^+ activados por voltaje, similar a la que ocurre en el nervio y en el músculo estriado (fig. 5-17). La repolarización rápida inicial (fase 1) se debe al cierre de los conductos de Na^+ y la abertura de un tipo de conducto de K^+. La meseta prolongada subsiguiente (fase 2) se debe a una abertura más lenta, pero prolongada, de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje. La repolarización final (fase 3) hasta llegar al potencial de membrana en reposo (fase 4) se debe al cierre de los conductos de

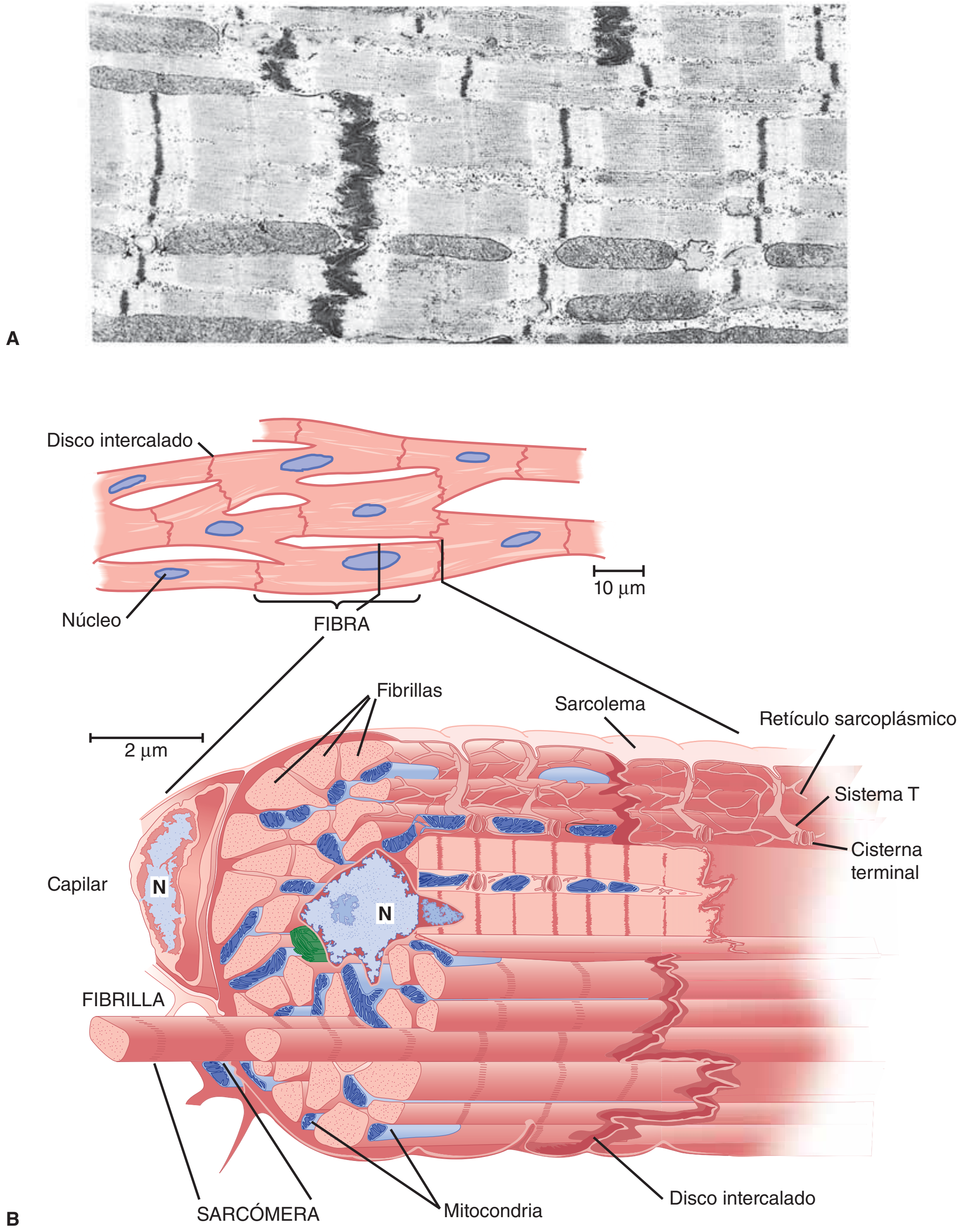

A
Disco intercalado
Núcleo
FIBRA
10 µm
2 µm
Fibrillas
Sarcolema
Retículo sarcoplásmico
Sistema T
Cisterna terminal
Capilar
N
N
FIBRILLA
SARCÓMERA
Mitocondria
Disco intercalado
B

FIGURA 5-15 Músculo cardiaco. A) Micrografía electrónica del músculo cardiaco. Nótese la similitud de las regiones A-I que se ven en la micrografía electrónica del músculo estriado de la figura 3-2. Las líneas gruesas de bordes difusos son discos intercalados y funcionan en forma similar a las líneas Z, pero se encuentran en las membranas celulares (×12 000). (Reproducida con autorización a partir de Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.) **B)** Interpretación artística del músculo cardiaco como se ve al microscopio óptico (*arriba*) y al microscopio electrónico (*abajo*). Nótese de nuevo la similitud con la estructura del músculo estriado. N, núcleo. (Reproducida con autorización a partir de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med*, 1967;277:794.)

Ca^{2+} y al aumento lento y tardío de la salida de K^+ a través de varios tipos de conductos de K^+. Los miocitos cardiacos contienen al menos dos tipos de conductos de Ca^{2+} (tipos T y L), pero la corriente de calcio se debe sobre todo a la abertura de los conductos de Ca^{2+} más lentos, tipo L. Las mutaciones o la disfunción de cualesquiera de estos canales originan anormalidades graves del corazón (por ejemplo, las señaladas en el Recuadro clínico 5-5).

PROPIEDADES MECÁNICAS

RESPUESTA CONTRÁCTIL

La respuesta contráctil del músculo cardiaco comienza justo después del inicio de la despolarización y dura 1.5 veces más que el potencial de acción (fig. 5-16). La función del Ca^{2+} en el acoplamiento excita-

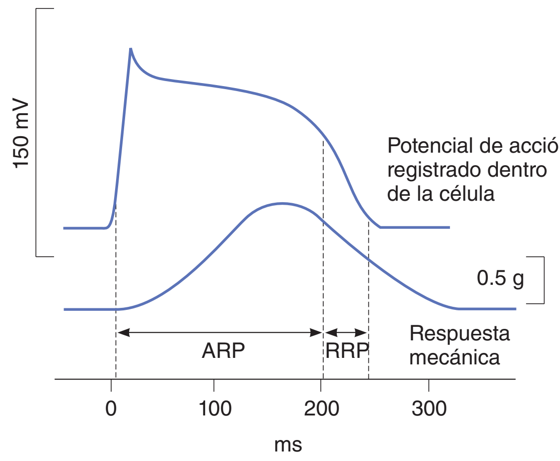


FIGURA 5-16 Comparación de los potenciales de acción y la respuesta contráctil de una fibra muscular cardiaca de mamífero en una célula ventricular típica. En el trazo superior, el registro intracelular del potencial de acción muestra la despolarización rápida y recuperación prolongada. En el trazo inferior, la respuesta mecánica se equipara con las actividades eléctricas extracelular e intracelular. Nótese que en el periodo refractario absoluto (ARP), no puede excitarse el miocito cardiaco, mientras que en el periodo refractario relativo (RRP) puede haber una excitación mínima.

ción-contracción es similar a su papel en el músculo estriado (véase antes). Sin embargo, la entrada del calcio extracelular mediante receptores de dihidropiridina (DHPR) sensibles al voltaje en el sistema T es lo que desencadena la liberación de calcio inducida por calcio a través del receptor de rianodina (RyR) en el retículo sarcoplásmico. Como existe una entrada neta de Ca^{2+} durante la activación, también tienen un papel importante las ATPasas de Ca^{2+} de la membrana plasmática y el intercambiador Na^{+}/Ca^{2+} en la recuperación de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}. En el **Recuadro clínico 5-6** se describen los efectos específicos de los fármacos que alteran en forma indirecta las concentraciones de Ca^{2+}.

Durante las fases 0 a 2 y casi la mitad de la fase 3 (hasta que el potencial de membrana llega a cerca de −50 mV durante la repolarización), el músculo cardiaco no puede excitarse de nuevo, está en el **periodo refractario absoluto**. Conserva un estado refractario relativo hasta la fase 4. Por lo tanto, no puede ocurrir la tetania que se ve en el músculo estriado. Por supuesto que la tetanización del músculo cardiaco durante cualquier periodo tendría consecuencias letales; en este sentido, el hecho de que el músculo cardiaco no pueda experimentar tetania es una característica de seguridad.

ISOFORMAS

Por lo general, el músculo cardiaco es lento y tiene actividad de ATPasa relativamente baja. Sus fibras dependen del metabolismo oxidativo y por tanto, del suministro continuo de oxígeno. El corazón humano contiene ambas isoformas de la cadena pesada de miosina (MHC α y β). La MHC β tiene menor actividad de ATPasa de miosina que la MHC α. Ambas están presentes en las aurículas, con predomino de la isoforma α, mientras que la isoforma β prevalece en el ventrículo. Las diferencias espaciales en la expresión contribuyen a la contracción bien coordinada del corazón.

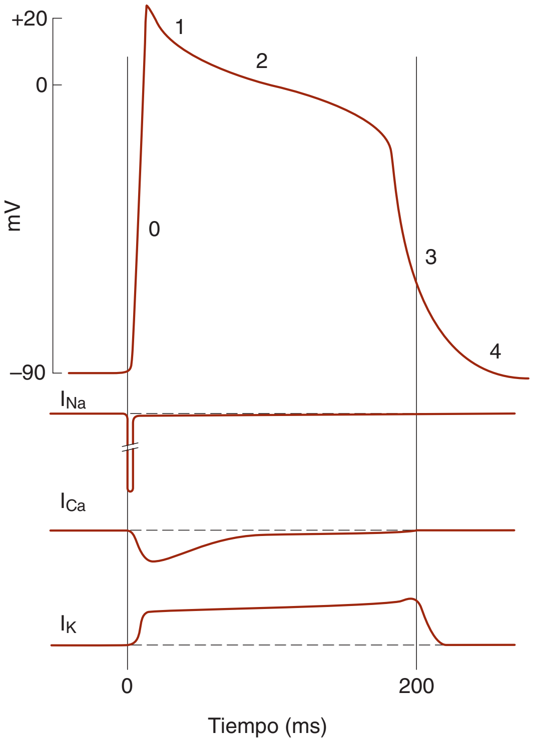


FIGURA 5-17 Disección del potencial de acción cardiaco. Arriba: el potencial de acción de una fibra muscular cardiaca puede dividirse en varias fases: 0, despolarización; 1, repolarización rápida inicial; 2, fase de meseta; 3, repolarización rápida tardía; 4, basal. Abajo: resumen esquemático de las corrientes de Na^{+}, Ca^{2+} y K^{+} acumulativo durante el potencial de acción. Como en la convención, las corrientes hacia el interior son descendentes y las corrientes de salida son ascendentes.

CORRELACIÓN ENTRE LA LONGITUD Y LA TENSIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR

La relación entre la longitud inicial de la fibra muscular y la tensión total en el músculo cardiaco es similar a la del músculo estriado; existe una longitud de reposo en la que se desarrolla la tensión máxima con la estimulación. En el cuerpo, la longitud inicial de las fibras depende del grado de llenado diastólico del corazón y la presión desarrollada en el ventrículo es proporcional al volumen ventricular al final de la fase de llenado (**ley de Starling del corazón**). La tensión desarrollada **(fig. 5-18)** aumenta conforme se eleva el volumen diastólico hasta que llega a un máximo, luego tiende a disminuir. Sin embargo, a diferencia del músculo estriado, el descenso en la tensión desarrollada con el estiramiento marcado no se debe a la disminución en el número de puentes cruzados entre actina y miosina, ya que incluso los corazones con dilatación grave no se estiran a este grado. El descenso se debe al inicio de la rotura de las fibras miocárdicas.

La fuerza de contracción del músculo cardiaco también puede aumentar con las catecolaminas y este incremento ocurre sin un cambio en la longitud muscular. Este efecto inotrópico positivo de las catecolaminas está mediado por los receptores adrenérgicos β_1, AMP cíclico y sus efectos en la homeostasis del Ca^{2+}. El corazón también contiene receptores adrenérgicos β_2 no inervados, los cua-

RECUADRO CLÍNICO 5-5

Síndrome de QT largo

El síndrome recién mencionado (LQTS; *Long QT syndrome*) se define como la prolongación del intervalo QT observado en el electrocardiograma. El síndrome en cuestión puede hacer que los latidos sean irregulares y más adelante la persona muestre desmayos, convulsiones, paro cardiaco o incluso muera. Algunos fármacos pueden ocasionar el síndrome, pero se vincula más a menudo con mutaciones genéticas en diversos conductos iónicos expresados en el corazón. Las mutaciones en los genes del conducto de potasio regulados por voltaje y expresados en el corazón (KCNQ1 o KCNH2) comprenden la mayor parte de los casos mutacionales del LQTS (en promedio, 90%). También se han relacionado con la enfermedad las mutaciones en los conductos de sodio regulados por voltaje y expresados en el corazón (como SCN5A) los de calcio expresados en la misma víscera (como CACNA1C). El hecho de que las mutaciones de diversos conductos culminen en la prolongación del intervalo QT y más tarde en trastornos anormales, es el fundamento de las intrincadas interrelaciones de los conductos en cuestión "para modelar" la respuesta eléctrica del corazón.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es importante que las personas con el síndrome de QT largo (LQTS) eviten el consumo de fármacos que prolongan dicho intervalo o que disminuyen los niveles séricos de potasio o magnesio; es necesario corregir cualquier deficiencia de los dos iones mencionados. Las intervenciones medicamentosas en las personas asintomáticas generan algunas controversias, aunque los pacientes con defectos congénitos que culminan en LQTS han sido consideradas elegibles para intervenciones, independientemente de sus síntomas. En términos generales, se han usado bloqueadores β, contra LQTS para disminuir el peligro de arritmias cardiacas. Una vez que la causa fundamental de LQTS se identifique, podrán introducirse tratamientos más específicos y eficaces.

RECUADRO CLÍNICO 5-6

Digitálicos y contracción cardiaca

La ouabaína y otros digitálicos se usan a menudo para tratar la insuficiencia cardiaca. Estos fármacos tienen el efecto de aumentar la fuerza de las contracciones cardiacas. Aunque existe discusión sobre los mecanismos completos, una hipótesis de trabajo se basa en la capacidad de estos compuestos para inhibir la Na, K-ATPasa en las membranas celulares de los cardiomiocitos. El bloqueo de esta enzima produciría un aumento en la concentración intracelular de Na^+. Este incremento disminuiría la entrada de Na^+ y por tanto, la salida de Ca^{2+} a través de un transportador antiparalelo que intercambia Na^+-Ca^{2+} durante el periodo de recuperación de Ca^{2+}. A su vez, el aumento resultante en la concentración intracelular de Ca^{2+} intensifica la fuerza de contracción del músculo cardiaco. Con este mecanismo en mente, estos fármacos también pueden ser muy tóxicos. La inhibición excesiva de la Na, K-ATPasa daría lugar a una célula despolarizada que podría disminuir la velocidad de conducción e incluso, inducir la activación espontánea. Otra posibilidad es que la concentración excesiva de Ca^{2+} podría tener efectos adversos en la fisiología del cardiomiocito.

les también actúan mediante el AMP cíclico, pero su efecto inotrópico es menor y alcanza su nivel máximo en las aurículas. El AMP cíclico activa a la proteína cinasa A y esto conduce a la fosforilación de los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que hace que pasen más tiempo abiertos. El AMP cíclico además aumenta el transporte activo de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, lo que acelera la relajación y por consiguiente, acorta la sístole. Esto es importante cuando la frecuencia cardiaca aumenta porque permite el llenado diastólico adecuado (cap. 30).

METABOLISMO

Los corazones de los mamíferos tienen una irrigación sanguínea abundante, muchas mitocondrias y un alto contenido de mioglobina, un pigmento muscular que funciona como mecanismo de almacenamiento de oxígeno. En condiciones normales, menos de 1% de la energía total liberada proviene del metabolismo anaerobio. Durante la hipoxia, esta cifra puede aumentar a casi 10%, pero en condiciones totalmente anaerobias, la energía liberada es insuficiente para sostener las contracciones ventriculares. En condiciones basales, 35% de las necesidades calóricas del corazón humano se cubren con carbohidratos; 5% con cetonas y aminoácidos y 60% por grasa. Sin embargo, las proporciones de los sustratos utilizados

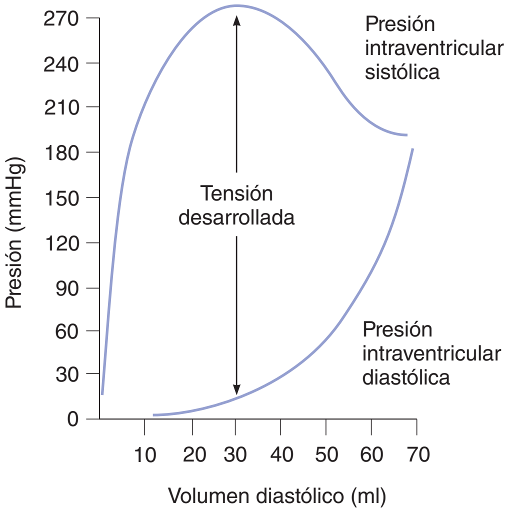


FIGURA 5-18 Relación longitud-tensión para el músculo cardiaco. La comparación de la presión intraventricular sistólica (*trazo superior*) y la presión intraventricular diastólica (*trazo inferior*) muestra la tensión desarrollada en el cardiomiocito. Los valores mostrados son para el corazón canino.

varían mucho según el estado nutricional. Después de ingerir grandes cantidades de glucosa, se usan más lactato y piruvato; durante la inanición prolongada se usa más grasa. En condiciones normales, los ácidos grasos libres circulantes representan casi 50% de los lípidos utilizados. En los diabéticos no tratados, la utilización de carbohidratos en el músculo cardiaco se reduce y aumenta la de grasa.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO LISO

Desde el punto de vista anatómico, el músculo liso se distingue del músculo estriado y del cardiaco porque carece de estriaciones visibles. Tiene actina y miosina II y se deslizan una sobre otra para producir la contracción. Sin embargo, no están dispuestas en patrones regulares, como en el músculo estriado o el cardiaco, por lo que no existen estriaciones. En lugar de líneas Z, existen **cuerpos densos** en el citoplasma y unidos a la membrana celular y están unidos a los filamentos de actina mediante actinina α. El músculo liso también contiene tropomiosina, pero al parecer no cuenta con troponina. Las isoformas de actina y miosina difieren de las del músculo estriado. Las células tienen retículo sarcoplásmico, pero es menos extenso que el del músculo estriado o el cardiaco. En general, el músculo liso contiene pocas mitocondrias y depende en gran medida de la glucólisis para cubrir sus necesidades metabólicas.

TIPOS

Existe una variación considerable en la estructura y función del músculo liso en distintas partes del cuerpo. En general, el músculo liso puede dividirse en **músculo liso unitario** (o **visceral**) y **músculo liso multiunitario**. El músculo liso unitario se dispone en grandes láminas, tiene muchas conexiones de baja resistencia por uniones comunicantes entre las células musculares individuales y funciona como sincitio. El músculo liso unitario se encuentra sobre todo en las paredes de las vísceras huecas. Los ejemplos incluyen la musculatura del intestino, útero y ureteros. El músculo liso multiunitario está compuesto por unidades individuales con pocas (o ninguna) uniones comunicantes. Se encuentra en estructuras como el iris del ojo, en el que hay contracciones finas y graduadas. No está bajo control voluntario, pero tiene muchas similitudes funcionales con el músculo estriado. Cada célula muscular lisa multiunitaria tiene terminaciones de fibras nerviosas interpuestas, pero en el músculo liso unitario hay uniones interpuestas con menos células, la excitación se disemina a otras células por uniones comunicantes. Además, estas células responden a hormonas y otras sustancias circulantes. Las paredes de los vasos sanguíneos tienen músculo liso unitario y multiunitario.

ACTIVIDADES ELÉCTRICA Y MECÁNICA

El músculo liso unitario se caracteriza por la inestabilidad de su potencial de membrana y por el hecho de mostrar contracciones irregulares continuas independientes de su inervación. Este estado sostenido de contracción parcial se llama **tono**. El potencial de membrana no tiene un valor de reposo real, es relativamente bajo cuando el tejido está activo y más alto cuando está inhibido, pero en periodos de relativa quiescencia, los valores del potencial de reposo están entre −20 y −65 mV. Las células de músculo liso pueden presentar actividad eléctrica divergente (p. ej., fig. 5-19). Hay fluctuaciones lentas con ondas sinusoidales de unos cuantos milivoltios de magnitud y espigas que a veces rebasan la línea de potencial cero y a veces no. En muchos tejidos, las espigas tienen una duración aproximada de 50 ms, mientras que en otros los potenciales de acción tienen una meseta prolongada durante la repolarización, como los potenciales de acción del músculo cardiaco. Como en los otros tipos de músculo, existen contribuciones significativas de los conductos de K^+, Na^+ y Ca^{2+}, así como de la Na, K-ATPasa a la actividad eléctrica. Sin embargo, la discusión de las contribuciones a los tipos individuales del músculo liso rebasa el alcance de este texto.

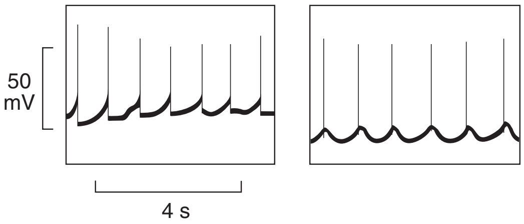


FIGURA 5-19 Actividad eléctrica de células individuales de músculo liso en las tenias del colon del cobayo. Izquierda: actividad similar a marcapasos con disparo de espigas en cada pico. **Derecha:** fluctuación sinusoidal del potencial de membrana con el disparo en la fase ascendente de cada onda. En otras fibras, las espigas pueden presentar en la fase descendente las fluctuaciones sinusoidales y puede haber mezclas de potenciales sinusoidales y marcapasos en la misma fibra.

A causa de la actividad continua, es difícil estudiar la relación entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo liso multiunitario, pero en algunas preparaciones relativamente inactivas puede generarse una sola espiga. En tales preparaciones, el acoplamiento de excitación-contracción en el músculo liso unitario puede ocurrir hasta con un retraso de 500 ms. Por tanto, es un proceso muy lento en comparación con el del músculo estriado y el cardiaco, en los que el tiempo desde el principio de la despolarización hasta el inicio de la contracción es menor de 10 ms. A diferencia del músculo liso unitario, el músculo liso multiunitario no es un sincitio y la contracción no se disemina ampliamente en él. Por esto, las contracciones del músculo liso multiunitario son más finas, localizadas y aisladas que las del músculo liso unitario.

BASES MOLECULARES DE LA CONTRACCIÓN

Como en el músculo estriado y cardiaco, el Ca^{2+} tiene un papel prominente en el inicio de la contracción del músculo liso. Sin embargo, la fuente del aumento de Ca^{2+} puede ser muy diferente en el músculo liso unitario. Según el estímulo activador, el aumento de Ca^{2+} puede ser resultado del ingreso por los conductos de la membrana plasmática activados por voltaje o por ligando, de la salida de reservas intracelulares mediante el receptor de rianodina (RyR), salida de las reservas intracelulares mediante el conducto de Ca^{2+} **receptor de trifosfato de inositol** (**IP_3R**) o de una combinación de estos conductos. Además, la falta de troponina en el músculo liso impide la activación de Ca^{2+} mediante la unión con troponina. En lugar de eso, la miosina del músculo liso debe fosforilarse para la activación de la ATPasa de miosina. La fosforilación y desfosforilación de la miosina también ocurren en el músculo estriado, pero la fosforilación no es necesaria para la activación de la ATPasa. En el músculo liso, el Ca^{2+} se une con calmodulina y el complejo resultante activa la **cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina**. Esta enzima cataliza la fosforilación de la cadena ligera de la miosina en la serina de la posición 19; la fosforilación aumenta la actividad de la ATPasa.

La miosina se desfosforila por acción de la **fosfatasa de la cadena ligera de miosina** en la célula. Sin embargo, la desfosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina no siempre conduce a la relajación del músculo liso. Hay varios mecanismos implicados. Parece que uno es un mecanismo de puente con pestillo mediante el cual los puentes cruzados de la miosina permanecen unidos con la actina durante cierto tiempo después del descenso en la concentración citoplásmica de Ca^{2+}. Esto produce contracción sostenida con poco gasto de energía, lo cual es muy importante en el músculo liso vascular. Se supone que la relajación del músculo ocurre cuando el complejo Ca^{2+}-calmodulina finalmente se disocia o cuando otros mecanismos entran en juego. Los fenómenos que conducen a la contracción y relajación del músculo liso unitario se resumen en la **figura 5-20**. En general, los fenómenos en el músculo liso multiunitario son similares.

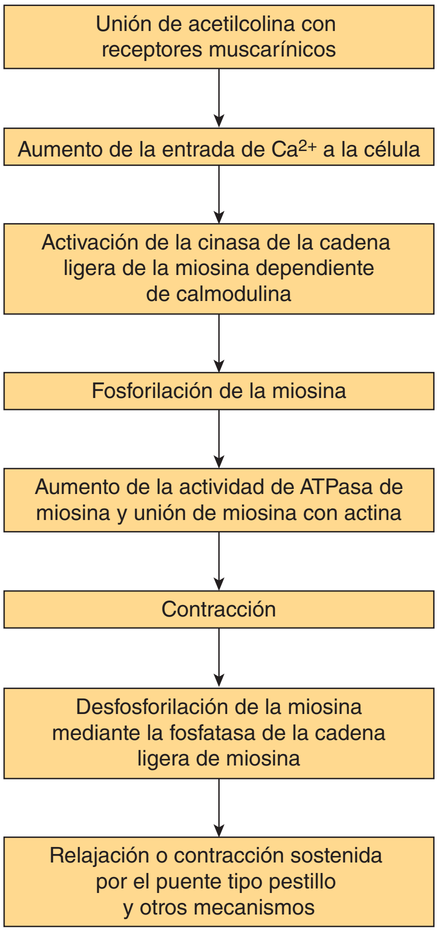

Unión de acetilcolina con receptores muscarínicos
Aumento de la entrada de Ca2+ a la célula
Activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina dependiente de calmodulina
Fosforilación de la miosina
Aumento de la actividad de ATPasa de miosina y unión de miosina con actina
Contracción
Desfosforilación de la miosina mediante la fosfatasa de la cadena ligera de miosina
Relajación o contracción sostenida por el puente tipo pestillo y otros mecanismos

FIGURA 5-20 **Secuencia de fenómenos en la contracción y relajación del músculo liso.** El diagrama de flujo ilustra muchos de los cambios moleculares que ocurren desde el inicio de la contracción hasta la relajación. Nótense las diferencias distintivas con la excitación del músculo estriado y el cardiaco.

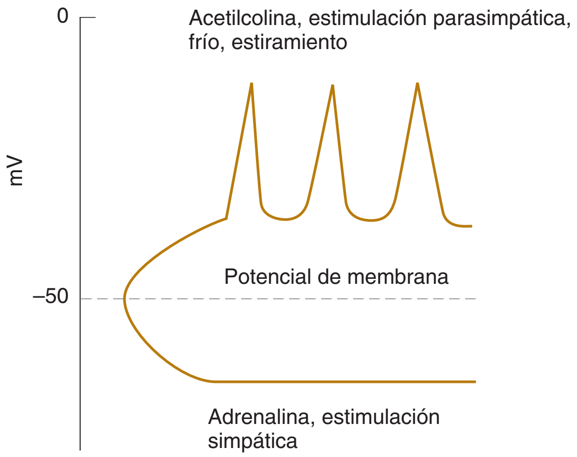


FIGURA 5-21 **Efectos de diversos agentes sobre el potencial de membrana del músculo liso intestinal.** Los fármacos y hormonas alteran la activación de los potenciales de acción del músculo liso mediante la elevación (*trazo superior*) o descenso (*trazo inferior*) del potencial de membrana de reposo.

El músculo liso unitario es único porque, a diferencia de otros tipos de músculo, se contrae cuando se estira en ausencia de cualquier inervación extrínseca. El estiramiento va seguido por un descenso en el potencial de membrana, aumento en la frecuencia de las espigas y aumento general en el tono.

Si se agregan adrenalina o noradrenalina a una preparación de músculo liso intestinal dispuesto para registrar los potenciales intracelulares *in vitro*, el potencial de membrana casi siempre aumenta, la frecuencia de las espigas disminuye y el músculo se relaja **(fig. 5-21)**. La noradrenalina es el mediador químico liberado en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y la estimulación de los nervios noradrenérgicos de la preparación produce potenciales inhibidores. La acetilcolina tiene un efecto contrario al de la noradrenalina en el potencial de membrana y la actividad contráctil del músculo liso. Si se agrega acetilcolina al líquido en el cual se sumerge una preparación de músculo liso *in vitro*, el potencial de membrana disminuye y las espigas se vuelven más frecuentes. El músculo mantiene mayor actividad, con aumento en la tensión tónica y el número de contracciones rítmicas.

El efecto está mediado por la fosfolipasa C, la cual produce IP_3 y permite la liberación de Ca^{2+} mediante los receptores IP_3. En el animal intacto, la estimulación de los nervios colinérgicos induce liberación de acetilcolina, potenciales excitadores y aumento de las contracciones intestinales.

Al igual que el músculo liso unitario, el multiunitario es muy sensible a las sustancias químicas circulantes y en condiciones normales se activa por mediadores químicos (acetilcolina y noradrenalina) que se liberan en las terminaciones de sus nervios motores. En particular, la noradrenalina tiende a persistir en el músculo y a causar activaciones repetidas del músculo después de un solo estímulo, en lugar de un solo potencial de acción. Por lo tanto, la respuesta contráctil producida casi siempre es una tetania irregular y no una sacudida individual. Cuando se obtiene una respuesta de sacudida única, se parece a la contracción de sacudida del músculo estriado, salvo que su duración es 10 veces mayor.

RECUADRO CLÍNICO 5-7

Fármacos de uso frecuente que actúan sobre el músculo liso

La excitación excesiva del músculo liso en las vías respiratorias, como la que se observa durante una crisis asmática, puede causar broncoconstricción. A menudo se usan inhaladores que emiten fármacos a las vías respiratorias de conducción para contrarrestar esta constricción del músculo liso, además de otros síntomas de las vías respiratorias asmáticas. Los efectos rápidos de los fármacos en los inhaladores se deben a la relajación del músculo liso. Los fármacos de los inhaladores con respuesta rápida (p. ej., salbutamol) a menudo se dirigen a los receptores adrenérgicos β en el músculo liso de las vías respiratorias para inducir la relajación. Aunque estos agonistas del receptor adrenérgico β dirigidos al músculo liso no corrigen todos los síntomas relacionados con asma (p. ej., inflamación y aumento de moco), tienen efecto rápido y a menudo permiten la abertura suficiente de las vías respiratorias de conducción para restaurar el flujo aéreo y así permitir el uso de otros tratamientos que reduzcan la obstrucción respiratoria.

El músculo liso también es el sitio de acción de fármacos desarrollados para aumentar el flujo sanguíneo. Como se explica a continuación, el NO es una molécula natural de señalización que relaja el músculo liso mediante el incremento de cGMP. La vía de señalización presenta regulación descendente natural por acción de la **fosfodiesterasa** (**PDE**), la cual transforma al cGMP en su forma no transmisora, GMP. Los fármacos sildenafil, tadalafil y vardenafil son inhibidores específicos de la PDE V, una isoforma que se encuentra sobre todo en el músculo liso del cuerpo cavernoso del pene (caps. 25 y 32). Por lo tanto, la administración oral de estos fármacos puede bloquear la acción de la PDE V, lo que aumenta el flujo sanguíneo en una región muy limitada del cuerpo y contrarresta la disfunción eréctil.

RELAJACIÓN

Además de los mecanismos celulares que aumentan la contracción del músculo liso, existen mecanismos celulares que conducen a su relajación (Recuadro clínico 5-7). Esto adquiere importancia especial en el músculo liso que rodea a los vasos sanguíneos para aumentar el flujo sanguíneo. Desde hace tiempo se sabe que las células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos pueden liberar una sustancia que relaja el músculo liso (**factor de relajación derivado del endotelio, EDRF**). Más tarde, el EDRF se identificó como la molécula gaseosa que actúa como segundo mensajero, el **óxido nítrico** (**NO**). El NO producido en las células endoteliales se difunde con libertad hacia el músculo liso para ejercer sus efectos. Una vez en el músculo, el NO activa en forma directa una guanilil ciclasa soluble para producir otra molécula que es un segundo mensajero, el **monofosfato de guanosina cíclico** (**cGMP**). Esta molécula activa cinasas de proteína específicas para cGMP que influyen en los conductos iónicos, la homeostasis del Ca^{2+}, las fosfatasas o en todos ellos, lo cual induce la relajación del músculo liso (caps. 7 y 32).

FUNCIÓN DE LA INERVACIÓN AL MÚSCULO LISO

Los efectos de la acetilcolina y la noradrenalina en el músculo liso unitario sirven para enfatizar dos de sus propiedades importantes: 1) su actividad espontánea en ausencia de estimulación nerviosa y 2) su sensibilidad a sustancias químicas liberadas de nervios locales o que llegan con la circulación. En los mamíferos, el músculo unitario casi siempre tiene doble inervación de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo. La función de la inervación no es iniciar la actividad en el músculo, sino modificarla. La estimulación de una división del sistema nervioso autónomo casi siempre aumenta la actividad del músculo liso, mientras que la estimulación de la otra la disminuye. No obstante, en algunos órganos la estimulación noradrenérgica aumenta y la estimulación colinérgica disminuye la actividad del músculo liso; en otros ocurre lo contrario.

GENERACIÓN DE FUERZA Y PLASTICIDAD DEL MÚSCULO LISO

El músculo liso presenta una economía única en comparación con el músculo estriado. A pesar del contenido de miosina cercano a 20% y una diferencia de 100 veces en el uso de ATP comparado con el músculo estriado, pueden generar fuerza similar por área transversal. Una de las compensaciones de obtener fuerza en estas condiciones es la velocidad mucho menor de las contracciones en comparación con el músculo estriado. Existen varias razones conocidas para estos cambios notorios, incluidas las isoformas únicas de miosina y las proteínas relacionadas con la contracción expresadas en el músculo liso y su regulación distintiva (descrita antes). También es probable que la arquitectura única del músculo liso y sus unidades coordinadas contribuyan a estos cambios.

Otra característica especial del músculo liso es la variabilidad de la tensión que ejerce en cualquier longitud determinada. Si un músculo liso unitario se estira, primero aumenta la tensión. Sin embargo, si el músculo se mantiene en la mayor longitud después del estiramiento, la tensión disminuye en forma gradual. A veces la tensión cae al nivel ejercido antes del estiramiento o a un nivel menor. Por consiguiente, es imposible relacionar con exactitud la longitud con la tensión desarrollada y no puede asignarse una longitud de reposo. Por lo tanto, en ciertas formas el músculo liso se comporta más como una masa viscosa que como un tejido de estructura rígida; esta propiedad se conoce como **plasticidad** del músculo liso.

Las consecuencias de la plasticidad pueden demostrarse en los seres humanos. Por ejemplo, la tensión ejercida por las paredes del músculo liso de la vejiga puede medirse en distintos grados de tensión conforme se introduce líquido a la vejiga a través de un catéter. Al principio, la tensión aumenta relativamente poco conforme aumenta el volumen por la plasticidad de la pared vesical. Sin embargo, al final se llega a un punto en el que la vejiga se contrae con fuerza (cap. 37).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay tres tipos principales de células musculares: estriadas, cardiacas y lisas.
- El músculo estriado es un sincitio real bajo control voluntario. Los músculos esqueléticos reciben estímulos eléctricos de las neuronas para inducir contracción: "complejo excitación-contracción". Los potenciales de acción de las células musculares se desarrollan sobre todo por la coordinación de los conductos de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. La contracción de las células musculares esqueléticas está coordinada mediante la regulación del Ca^{2+} del sistema actina-miosina que da al músculo su patrón estriado clásico bajo el microscopio.
- Existen varios tipos diferentes de fibras musculares esqueléticas (I, IIA, IIB) con propiedades distintas en términos de conformación proteínica y generación de fuerza. Las fibras del músculo estriado se disponen en unidades motoras de fibras semejantes dentro de un músculo. Las unidades motoras del músculo estriado se reclutan con un patrón específico conforme aumenta la necesidad de más fuerza.
- El músculo cardiaco es una colección de células individuales (cardiomiocitos) vinculadas en un sincitio mediante uniones comunicantes. Las células del músculo cardiaco también experimentan excitación-contracción. Las células del marcapasos cardiaco pueden iniciar potenciales de acción propagados. Las células musculares cardiacas también tienen un sistema estriado de actina-miosina que produce la contracción.
- El músculo liso está conformado por células individuales que están bajo control principalmente del sistema nervioso autónomo.
- Hay dos categorías amplias de células musculares lisas: unitarias y multiunitarias. La contracción del músculo liso unitario está sincronizada por uniones comunicantes para coordinar la contracción de muchas células. La contracción del músculo liso unitario está coordinada por unidades motoras, con similitud funcional al músculo estriado.
- Las células musculares lisas se contraen mediante un sistema de actina-miosina, pero no tienen estriaciones bien organizadas. A diferencia del músculo estriado y el cardiaco, la regulación de la contracción por Ca^{2+} se debe sobre todo a reacciones de fosforilación y desfosforilación.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El potencial de acción del músculo estriado:
   A) tiene una fase de meseta prolongada.
   B) se disemina a todas las partes del músculo mediante los túbulos T.
   C) induce la captación inmediata de Ca^{2+} hacia los sacos laterales del retículo sarcoplásmico.
   D) es más prolongado que el potencial de acción del músculo cardiaco.
   E) no es esencial para la contracción.
2. Las funciones de la tropomiosina en el músculo estriado incluyen:
   A) deslizamiento sobre la actina para producir acortamiento.
   B) liberación de Ca^{2+} después del inicio de la contracción.
   C) unión con miosina durante la contracción.
   D) acción como "proteína de relajación" en reposo porque cubre los sitios en los que la miosina se une con la actina.
   E) generación de ATP, que pasa al mecanismo contráctil.
3. Los puentes cruzados de la sarcómera en el músculo estriado están conformados por:
   A) actina.
   B) miosina.
   C) troponina.
   D) tropomiosina.
   E) mielina.
4. La respuesta contráctil del músculo estriado:
   A) inicia después que termina el potencial de acción.
   B) no dura tanto como el potencial de acción.
   C) produce más tensión cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica.
   D) produce más trabajo cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica.
   E) disminuye en magnitud con la estimulación repetida.
5. Las uniones comunicantes:
   A) están ausentes en el músculo cardiaco.
   B) están presentes en el músculo cardiaco, pero con poca importancia funcional.
   C) están presentes y proporcionan una vía para la diseminación rápida de la excitación de una fibra muscular cardiaca a otra.
   D) están ausentes en el músculo liso.
   E) conectan el sistema sarcotubular con las células musculares esqueléticas individuales.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell,* 5th ed. Garland Science, 2007.

Fung YC: *Biomechanics*, 2nd ed. Springer, 1993.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinaver Associates, 2001.

Horowitz A: Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 1996;76:967.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.

Katz AM: *Phyysiology of the Heart*, 4th ed. Raven Press, 2006.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook,* 3rd ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO

6

Transmisión sináptica y de la unión

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características morfológicas principales de las sinapsis.
- Distinguir entre la transmisión química y la eléctrica en las sinapsis.
- Describir los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores rápidos y lentos, esbozar los flujos iónicos subyacentes y explicar cómo interactúan los potenciales para generar potenciales de acción.
- Definir y presentar ejemplos de inhibición directa, inhibición indirecta, inhibición presináptica e inhibición postsináptica.
- Describir la unión neuromuscular y explicar cómo los potenciales de acción de la neurona motora en la unión conducen a la contracción del músculo esquelético.
- Definir y explicar la hipersensibilidad por desnervación.

INTRODUCCIÓN

La conducción tipo todo o nada de los axones y el músculo estriado se describe en los capítulos 4 y 5. En las **sinapsis** los impulsos se transmiten de una célula nerviosa a otra. Éstas son uniones en las que el axón o alguna otra porción de la célula (la **célula presináptica**) terminan en las dendritas, el cuerpo o el axón de otra neurona (fig. 6-1) o en algunos casos, en una célula muscular o glandular (la **célula postsináptica**). La comunicación de una célula a otra ocurre a través de una **sinapsis química** o **eléctrica**. En las sinapsis químicas, una **hendidura sináptica** separa la terminación de la célula presináptica de la célula postsináptica. Un impulso en el axón presináptico induce la secreción de una sustancia que difunde a través de la hendidura sináptica y se une con receptores en la superficie de la célula postsináptica. Esto inicia fenómenos que abren o cierran conductos en la membrana de la célula postsináptica. En las sinapsis eléctricas, las membranas de las neuronas presinápticas y postsinápticas se aproximan y se forman uniones intercelulares comunicantes (cap. 2). Como las uniones intercelulares en otros tejidos, éstas tienen puentes de baja resistencia a través de los cuales pasan iones con relativa facilidad. También hay unas cuantas sinapsis conjuntas en las que la transmisión es tanto eléctrica como química.

Sin importar el tipo de sinapsis, la transmisión no es un simple salto de un potencial de acción de una célula presináptica a una postsináptica. Los efectos de la descarga en las terminaciones sinápticas individuales pueden ser excitadores o inhibidores y cuando la célula postsináptica es una neurona, la suma de todos los efectos excitadores e inhibidores determina si se genera un potencial de acción. Por tanto, la transmisión sináptica es un proceso complejo que permite graduar y ajustar la actividad neural necesaria para la función normal. Como la mayor parte de la transmisión sináptica es química, este capítulo se limita a la transmisión química, a menos que se especifique lo contrario.

La transmisión del nervio al músculo se parece a la transmisión sináptica química de una neurona a otra. La **unión neuromuscular**, el área especializada en la que un nervio motor termina sobre una fibra muscular estriada, es sitio de un proceso de transmisión estereotipado. Los contactos entre las neuronas autónomas y el músculo, liso o cardiaco, es menos especializado; la transmisión en estos sitios es un proceso más difuso. Tales modalidades de transmisión también se consideran en este capítulo.

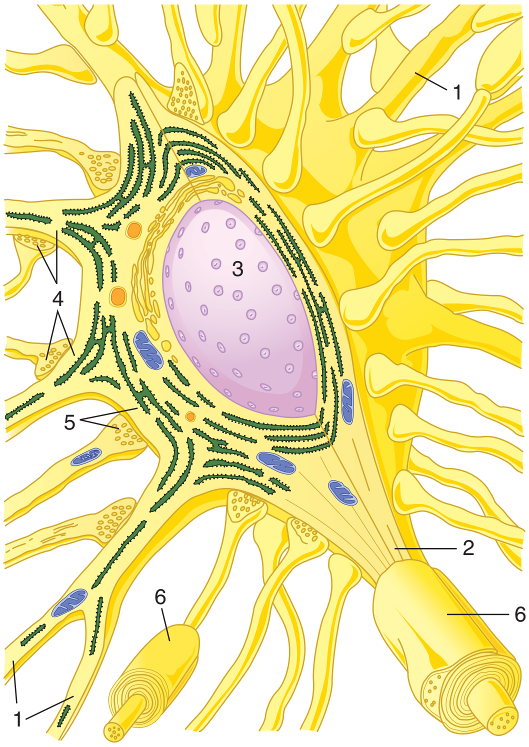


FIGURA 6-1 Sinapsis en una neurona motora típica. La neurona tiene dendritas **(1)**, un axón **(2)** y un núcleo prominente **(3)**. Nótese que el retículo endoplásmico rugoso se extiende dentro de las dendritas, pero no en el axón. Muchas neuronas distintas convergen en la neurona y sus botones terminales forman sinapsis axodendríticas **(4)** y axosomáticas **(5)**. Vaina de mielina **(6)**. (Reproducida con autorización de Krstic RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer, 1979.)

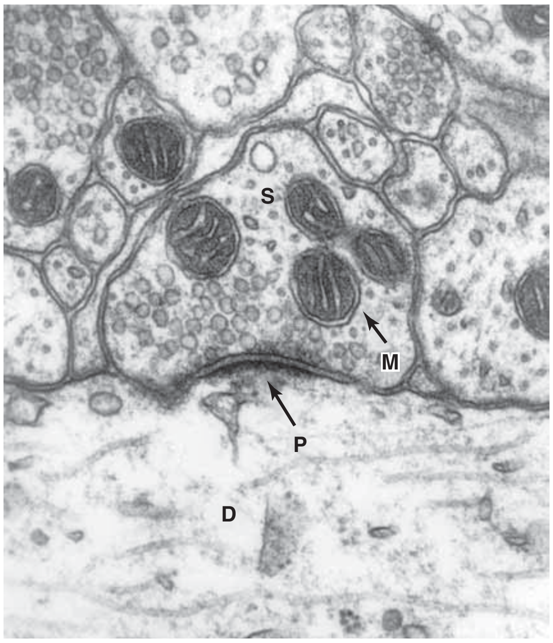


FIGURA 6-2 Micrografía electrónica del botón sináptico (S) que termina en el cuerpo de una dendrita (D) en el sistema nervioso central. P, densidad postsináptica; M, mitocondria. (× 56 000). (Cortesía de DM McDonald.)

TRANSMISIÓN SINÁPTICA: ANATOMÍA FUNCIONAL

La estructura anatómica de las sinapsis varía mucho en las distintas partes del sistema nervioso de los mamíferos. Las terminaciones de las fibras presinápticas casi siempre crecen para formar los **botones sinápticos** (fig. 6-2). En la corteza del cerebro y el cerebelo, las terminaciones a menudo se sitúan en las dendritas y muchas veces en **espinas dendríticas**, que son pequeñas yemas proyectadas de las dendritas (fig. 6-3). En algunos casos, las ramas terminales del axón de la neurona presináptica forman una canasta o red alrededor del cuerpo de la célula postsináptica (p. ej., "células en canasta" del cerebelo). En otros sitios, se entretejen con las dendritas de la célula postsináptica (fibras escaladoras del cerebelo) o terminan en las dendritas directamente (dendritas apicales de las células piramidales corticales). Algunas terminan en los axones de las neuronas postsinápticas (terminaciones axoaxónicas). En promedio, cada neurona se divide para formar más de 2 000 terminaciones sinápticas y, como el sistema nervioso central (SNC) humano tiene 10^{11} neuronas, se deduce que hay cerca de 2×10^{14} sinapsis. Por tanto, es obvio que la comunicación entre las neuronas es de una complejidad extrema. Asimismo hay que señalar que las sinapsis son estructuras dinámicas, su complejidad y número aumentan y disminuyen con el uso y la experiencia.

Se calcula que en la corteza cerebral, 98% de las sinapsis se halla en las dendritas y sólo 2% en los cuerpos celulares. En la médula espinal, la proporción de terminaciones en dendritas es menor; se conocen cerca de 8 000 terminaciones en las dendritas de una neurona espinal típica y cerca de 2 000 en el cuerpo celular, lo cual hace que el cuerpo se vea cubierto de terminaciones.

FUNCIONES DE ELEMENTOS SINÁPTICOS

Cada terminación presináptica de una sinapsis química está separada de la estructura postsináptica por una hendidura sináptica de 20 a 40 nm de ancho. En la hendidura sináptica, hay muchos receptores para neurotransmisores y por lo regular un engrosamiento postsináptico llamado **densidad postsináptica** (figs. 6-2 y 6-3). La densidad postsináptica es un complejo ordenado de receptores específicos, proteínas de unión y enzimas inducidas por los efectos postsinápticos.

Dentro de la terminación presináptica, se pueden observar muchas mitocondrias, además de abundantes vesículas rodeadas por membrana que contienen neurotransmisores. Existen tres tipos de **vesículas sinápticas**: pequeñas vesículas sinápticas claras las cuales contienen acetilcolina, glicina, ácido aminobutírico (GABA) o glutamato; pequeñas vesículas con centro denso que contienen catecolaminas, y grandes vesículas con un centro denso que contienen neuropéptidos. Las vesículas y las proteínas halladas en sus paredes se sintetizan en el cuerpo celular de la neurona y se transportan por medio del axón hasta las terminaciones mediante transporte axoplásmico rápido. Los neuropéptidos de las vesículas grandes de centro denso también deben generarse en la maquinaria para síntesis proteínica del cuerpo celular. Sin embargo, las vesículas pequeñas claras y las pequeñas de centro denso se reciclan en la terminación nerviosa. Estas vesículas se fusionan con la membrana celular y liberan los transmisores por exocitosis, los cuales se recuperan luego por endocitosis para

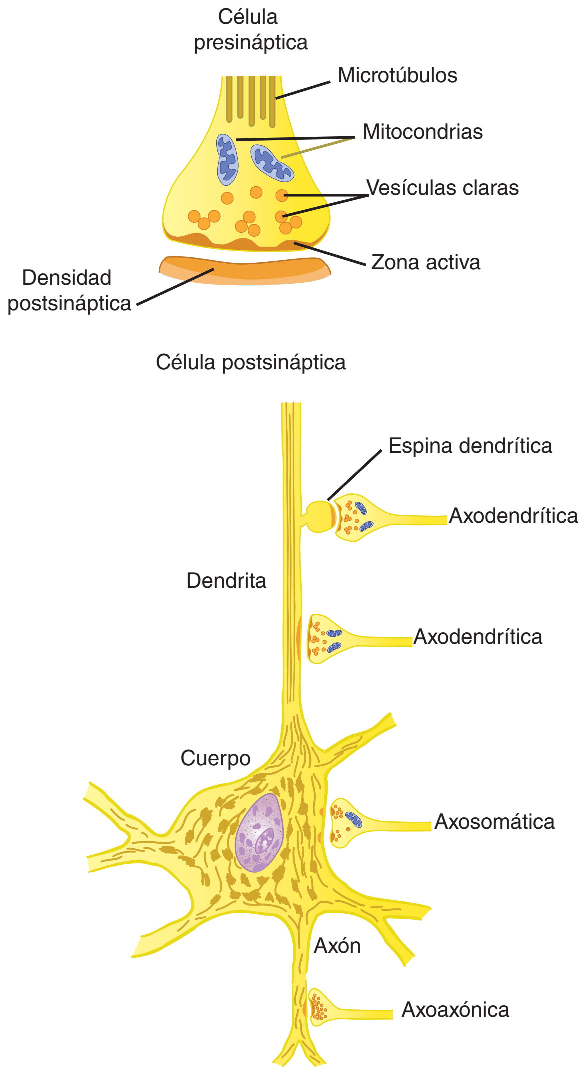


FIGURA 6-3 Sinapsis axodendríticas, axoaxónicas y axosomáticas. Muchas neuronas presinápticas terminan en espinas dendríticas, como se muestra en la parte superior, pero algunas también terminan directamente en los cuerpos de las dendritas. Nótese la presencia de vesículas sinápticas claras y granuladas en las terminaciones, y la acumulación de vesículas claras en las zonas activas.

rellenar las vesículas localmente. En algunos casos, ingresan a los endosomas, se desprenden del endosoma y se rellenan para iniciar el ciclo de nuevo. Los pasos de este proceso se muestran en la figura 6-4. No obstante, lo más frecuente es que la vesícula sináptica descargue su contenido a través de un pequeño orificio en la membrana celular, la abertura se cierra de nuevo con rapidez y la vesícula principal permanece dentro de la célula (**descarga por beso y fuga**). De esta manera se establece un cortocircuito en el proceso completo de endocitosis.

Las vesículas grandes con centro denso se localizan por toda la terminación presináptica que las contiene y liberan su contenido de neuropéptidos por exocitosis desde cada una de las partes de la terminación. Por otro lado, las vesículas pequeñas se ubican cerca de la hendidura sináptica y se fusionan con la membrana, descargan su contenido con gran rapidez hacia la hendidura en áreas engrosadas de la membrana llamadas **zonas activas** (fig. 6-3). Las zonas activas contienen muchas proteínas e hileras de conductos de calcio.

Los iones calcio que activan la exocitosis de los transmisores entran a las neuronas presinápticas y la liberación del transmisor empieza en 200 μs. Por tanto, no es sorprendente que los conductos de calcio activados por voltaje estén muy cercanos a los sitios de liberación en las zonas activas. Además, para que el transmisor sea eficaz en la neurona postsináptica es necesaria la descarga próxima a los receptores postsinápticos. Esta organización ordenada de la sinapsis depende en parte de las **neurexinas**, proteínas unidas a la membrana de la neurona presináptica que se acoplan con los receptores para neurexina en la membrana de la neurona postsináptica. En muchos vertebrados, las neurexinas son producidas por un solo gen que codifica la isoforma α. No obstante, en ratones y seres humanos éstas se hallan codificadas por tres genes y se generan isoformas α y β. Cada uno de los genes tiene dos regiones reguladoras y abundantes cortes y pegados alternativos de las moléculas de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). De esta manera, se producen más de 1 000 neurexinas diferentes. Esto abre la posibilidad de que las neurexinas no sólo mantengan unidas las sinapsis, sino también representan un mecanismo para la generación de especificidad sináptica.

Como se explica en el capítulo 2, la gemación, la fusión y la descarga del contenido de las vesículas con recuperación subsiguiente de la membrana de la vesícula son procesos fundamentales que ocurren en la mayor parte de las células, si no en todas. Por tanto, la secreción de neurotransmisor en las sinapsis y la recuperación concurrente de la membrana son formas especializadas de procesos generales de exocitosis y endocitosis. Los detalles de los procesos por los cuales se fusionan las vesículas sinápticas con la membrana celular aún están en estudio. Implican a la proteína **lazo-v sinaptobrevina** en la membrana de la vesícula que se fija con la proteína **lazo-t sintaxina** en la membrana celular; en el proceso también participa un complejo multiproteínico regulado por pequeñas guanosinas trifosfatasas, como Rab3 **(fig. 6-5)**. La compuerta de un solo sentido en las sinapsis es necesaria para la función neural ordenada.

Algunas toxinas letales que bloquean la liberación del neurotransmisor son las endopeptidasas de zinc que separan e inactivan, en consecuencia, las proteínas en el complejo de fusión-exocitosis. El **Recuadro clínico 6-1** describe cómo las neurotoxinas de las bacterias llamadas *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* pueden alterar la liberación de transmisor en el sistema nervioso central o en la unión neuromuscular.

FENÓMENOS ELÉCTRICOS EN LAS NEURONAS POSTSINÁPTICAS

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES

La penetración de una neurona motora α es un buen ejemplo de las técnicas usadas para estudiar la actividad eléctrica postsináptica. Se logra mediante la introducción de un microelectrodo a través de la porción ventral de la médula espinal. La punción de una membrana celular se detecta por la aparición de una diferencia de potencial constante de 70 mV entre el microelectrodo y un electrodo fuera de la célula. Esta última puede identificarse como una neurona motora espinal mediante la estimulación de la raíz ventral apropiada y la observación

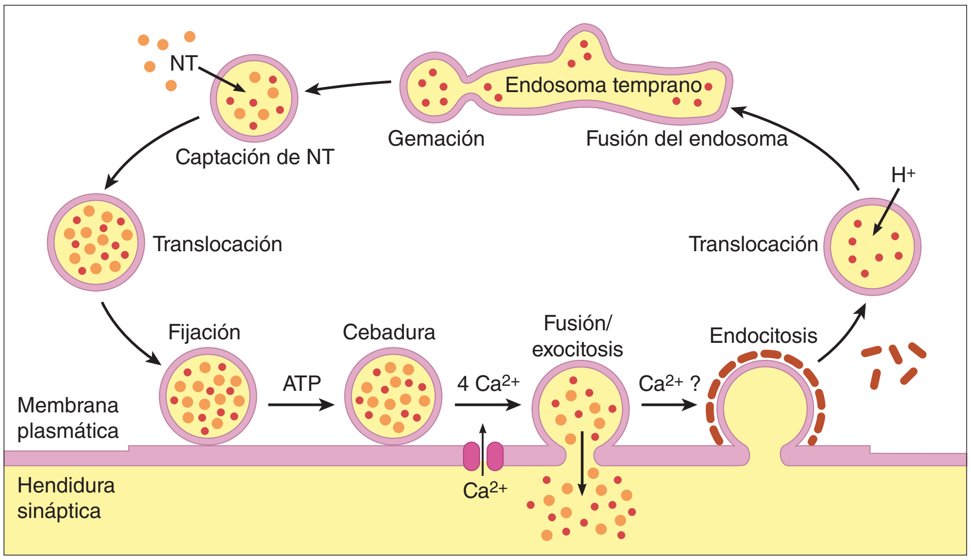


FIGURA 6-4 **Ciclo de las vesículas sinápticas pequeñas en las terminaciones nerviosas presinápticas.** Las vesículas se desprenden del endosoma temprano y luego se llenan con neurotransmisor (NT, arriba a la izquierda). Luego se desplazan a la membrana plasmática, se fijan y se ceban. Cuando llega un potencial de acción a la terminación, la entrada de iones calcio (Ca^{2+}) induce la fusión y la exocitosis del contenido de los gránulos a la hendidura sináptica. La pared de la vesícula se cubre con clatrina y la vesícula es captada por endocitosis. Ya en el citoplasma se fusiona con el endosoma temprano y el ciclo está listo para repetirse. ATP, trifosfato de adenosina. (Reproducida con autorización de Südhof TC: The synaptic vesicle cycle: A cascade of protein-protein interactions. Nature, 1995;375:645.)

de la actividad eléctrica de la célula. Dicha estimulación inicia un impulso antidrómico (cap. 4) que se conduce al cuerpo y se detiene en ese punto. Por tanto, la presencia de un potencial de acción en la célula después de la estimulación antidrómica indica que la célula penetrada es una neurona motora α. La estimulación de una raíz aferente dorsal (neurona sensitiva) puede usarse para estudiar los fenómenos excitadores e inhibidores en las neuronas motoras α (fig. 6-6).

Una vez que el impulso llega a las terminaciones presinápticas surge una respuesta en la neurona postsináptica después de un **retraso sináptico**. Dicho retraso depende del tiempo que se necesita para que el mediador sináptico se libere y actúe en los receptores de la membrana de la neurona postsináptica. A causa de esto, la conducción a lo largo de una cadena de neuronas es más lenta si hay muchas sinapsis en serie que cuando sólo hay unas cuantas. Como el tiempo mínimo para la transmisión a través de una sinapsis es 0.5 ms, también es posible saber si una vía refleja determinada es **monosináptica** o **polisináptica** (contiene más de una sinapsis) con la medición del retraso.

Por lo general, un solo estímulo aplicado a los nervios sensitivos no genera un potencial de acción propagado en la neurona postsináptica. En lugar de eso, la estimulación produce una despolarización parcial transitoria o una hiperpolarización transitoria. La respuesta inicial de despolarización originada por un solo estímulo apropiado comienza casi 0.5 ms después que el impulso aferente entra en la médula espinal. Alcanza su nivel máximo 11.5 ms después y luego declina de forma exponencial. Durante este potencial, la excitabilidad de la neurona a otros estímulos aumenta y, por consiguiente, el potencial se llama **potencial postsináptico excitador** (**EPSP**) (fig. 6-6).

El EPSP se produce por despolarización de la membrana celular postsináptica que está justo bajo la terminación presináptica. El transmisor excitador abre los conductos de iones de sodio (Na^+) o de calcio en la membrana postsináptica y origina una corriente hacia el interior. El área del flujo de corriente así creada es tan pequeña que no drena la carga positiva suficiente para despolarizar toda la membrana. En lugar de eso, se inscribe un potencial postsináptico excitador. Este último, producido por la actividad en un botón sináptico, es pequeño pero se suman las despolarizaciones generadas por cada uno de los botones activos.

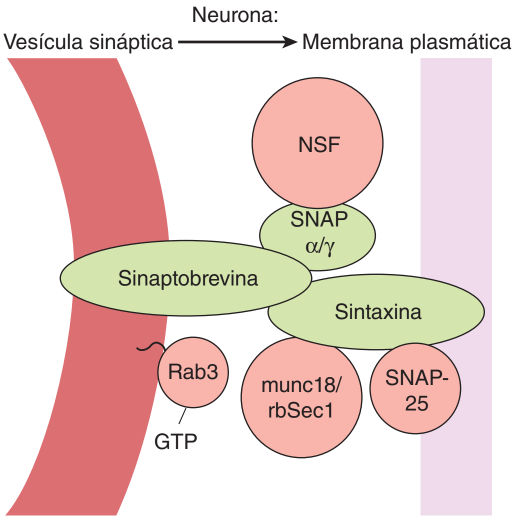


FIGURA 6-5 **Principales proteínas que interactúan para producir la fijación y fusión de la vesícula sináptica en las terminaciones nerviosas.** Los mecanismos por los cuales se fusionan las vesículas sinápticas con la célula comprenden la participación de la sinaptobrevina, proteína del asa v en la membrana de la vesícula, fijada con la antitoxina, proteína del asa t en la membrana celular; en el fenómeno anterior también interviene el complejo multiproteínico regulado por GTPasas pequeñas como Rab3. (Reproducida con autorización de Ferro-Novick S, John R: Vesicle fusion from yeast to man. Nature 1994;370:191.)

RECUADRO CLÍNICO 6-1

Toxinas botulínica y tetánica

Los **clostridios** son bacterias grampositivas. Dos variedades, *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum,* generan algunas de las toxinas biológicas más potentes (**toxina tetánica** y **toxina botulínica**) que afectan a los seres humanos. Ambas neurotoxinas actúan al impedir la liberación de los neurotransmisores en el SNC y en la unión neuromuscular. La toxina tetánica se fija irreversiblemente a la membrana presináptica de la unión neuromuscular y usa el transporte axónico retrógrado para llegar al pericarion o cuerpo neuronal de la neurona motora en la médula espinal. A partir de ese punto es captada por las terminaciones de las interneuronas inhibidoras presinápticas. La toxina se fija a los **gangliósidos** en dichas terminaciones y bloquea la liberación de glicina y GABA. Como resultado aumenta de manera extraordinaria la actividad de las neuronas motoras. En su expresión clínica, las toxinas tetánicas originan parálisis espástica, y el síntoma característico de “trabazón” de la mandíbula comprende espasmos del músculo masetero. El botulismo es consecuencia de la ingestión de alimento contaminado, colonización del tubo digestivo del lactante o infección de heridas. Las toxinas botulínicas en realidad son una familia de siete neurotoxinas, pero las que son tóxicas para los seres humanos son predominantemente las toxinas A, B y E. Las toxinas botulínicas A y E separan la proteína propia del sinaptosoma (**SNAP-25**); proteína de la membrana presináptica necesaria para la fusión de vesículas sinápticas que contienen acetilcolina en la membrana terminal, fase importante en la liberación de transmisores. La toxina botulínica B separa la **sinaptobrevina**, proteína de la membrana propia de la vesícula (**VAMP**). Al bloquear la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, dichas toxinas causan parálisis flácida. Las manifestaciones incluyen ptosis, diplopía, disartria, disfonía y disfagia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tétanos se evita con la aplicación de la **vacuna de toxoide tetánico**. El empleo generalizado de la vacuna en Estados Unidos, que comenzó a mediados del decenio de 1940, originó una disminución extraordinaria en la incidencia de efectos tóxicos del tétanos. La incidencia de efectos tóxicos del botulismo también era pequeña (unos 100 casos por año en Estados Unidos), pero en las personas afectadas el índice de muerte fue de 5 a 10%. Se dispone de una antitoxina para tratamiento y a las personas que están en peligro de insuficiencia respiratoria se les coloca un ventilador. En el lado positivo, la inyección local de dosis pequeñas de la toxina botulínica (**bótox**) ha resultado eficaz en el tratamiento de diversos trastornos que se caracterizan por hiperactividad muscular. Entre los ejemplos están la inyección en el esfínter esofágico inferior para aliviar la acalasia y la inyección en músculos de la cara para borrar arrugas.

Los potenciales postsinápticos excitadores se producen por estimulación de algunos puntos de entrada, sin embargo la estimulación de otros sitios origina respuestas de hiperpolarización. Como los potenciales postsinápticos excitadores, éstos alcanzan su nivel máximo 11.5 ms después del estímulo y disminuyen de manera exponencial. Durante este potencial, se reduce la excitabilidad de la neurona a otros estímulos; por consiguiente, se conoce como **potencial postsináptico inhibidor** (**IPSP**) (fig. 6-6).

Un potencial postsináptico inhibidor puede producirse por un aumento localizado en el transporte de iones cloro (Cl^-). Cuando un botón sináptico inhibidor se activa, el transmisor liberado induce la abertura de conductos de iones cloro en el área de la membrana celular postsináptica bajo el botón. El cloro se desplaza a favor de su gradiente de concentración. El efecto neto es la transferencia de carga negativa a la célula, por lo que aumenta el potencial de membrana.

La menor excitabilidad de la membrana del nervio en el transcurso del potencial postsináptico inhibidor se debe al desplazamiento del potencial de membrana en sentido contrario al nivel de activación. Por consiguiente, se requiere mayor actividad excitadora (despolarizante) para llegar al nivel de activación. El hecho de que el potencial postsináptico inhibidor esté mediado por iones cloro puede demostrarse con la repetición del estímulo mientras varía el potencial de membrana en reposo de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana se halla en equilibrio potencial de cloro (E_{Cl}, *equilibrium potential for chloride*), el potencial postsináptico desaparece **(fig. 6-7)** y con potenciales de membrana más negativos, se torna positivo (**potencial de inversión**).

Como los potenciales postsinápticos inhibidores son hiperpolarizaciones netas, quizá se generen por alteraciones en otros conductos iónicos de la neurona. Por ejemplo, pueden producirse por la abertura de conductos del ion potasio (K^+), con salida de este ion de la célula postsináptica, o por cierre de los conductos de sodio o calcio.

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS LENTOS

Además de los potenciales postsinápticos excitadores y los potenciales postsinápticos inhibidores descritos antes, se han descrito ambos en ganglios autonómicos; músculo cardiaco y liso, y en neuronas corticales. Estos potenciales postsinápticos tienen una latencia de 100 a 500 ms y duran varios segundos. Por lo general, los EPSP largos se deben a decrementos en la conductancia para los iones potasio y los IPSP lentos surgen por aumentos en la conductancia del potasio.

TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

En las uniones sinápticas donde la transmisión es eléctrica, el impulso que llega a la terminal presináptica genera un potencial postsináptico excitador en la célula postsináptica que tiene una latencia mucho más corta que el EPSP en la sinapsis con transmisión química por el puente de baja resistencia entre ambas células. En las sinapsis conjuntas, puede ocurrir una respuesta postsináptica mediada por sustancias químicas, tanto con latencia corta como con latencia prolongada.

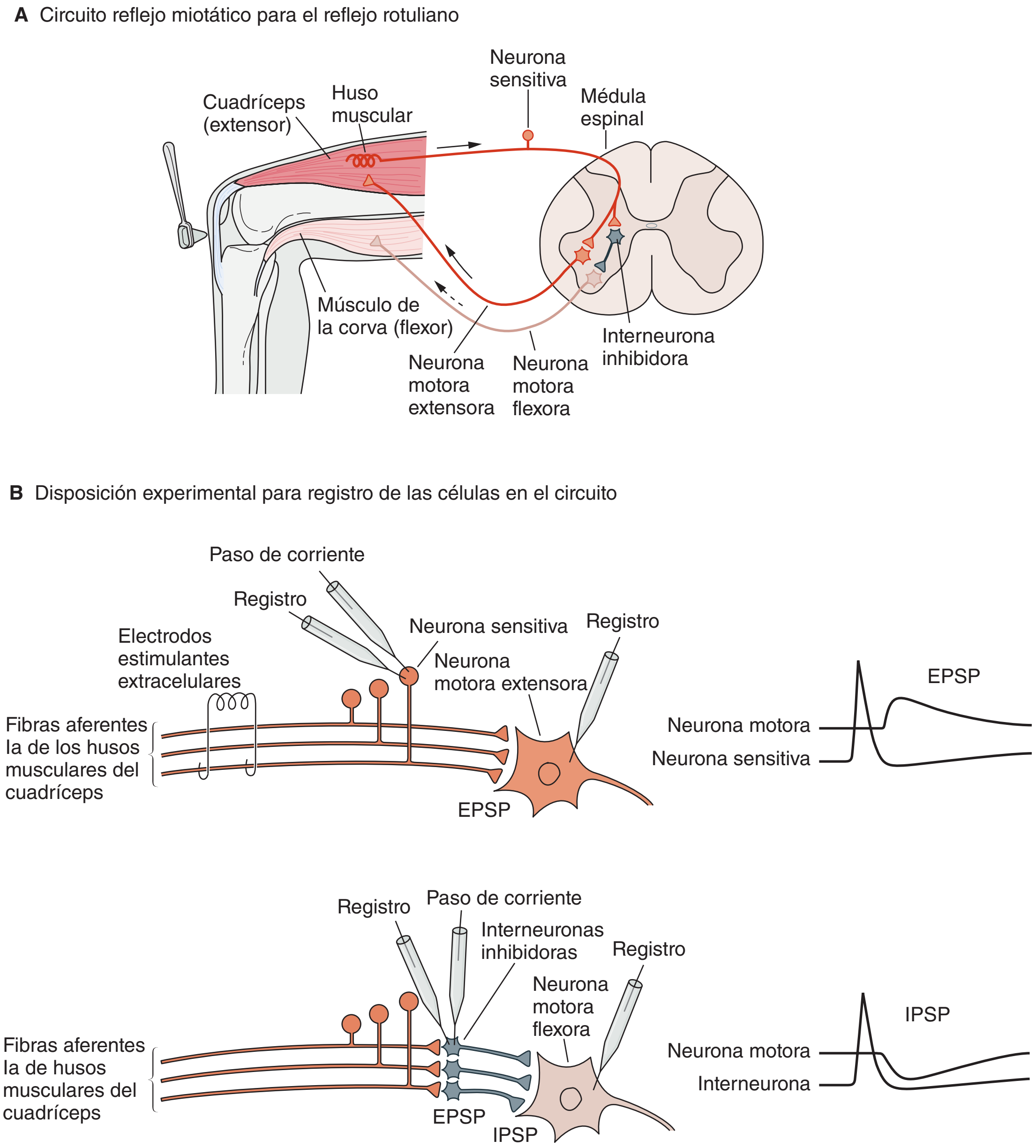

A Circuito reflejo miotático para el reflejo rotuliano
Cuadríceps (extensor)
Huso muscular
Neurona sensitiva
Médula espinal
Músculo de la corva (flexor)
Neurona motora extensora
Neurona motora flexora
Interneurona inhibidora
B Disposición experimental para registro de las células en el circuito
Paso de corriente
Registro
Electrodos estimulantes extracelulares
Neurona sensitiva
Registro
Neurona motora extensora
Fibras aferentes Ia de los husos musculares del cuadríceps
EPSP
EPSP
Neurona motora
Neurona sensitiva
Registro
Paso de corriente
Interneuronas inhibidoras
Registro
Neurona motora flexora
Fibras aferentes Ia de husos musculares del cuadríceps
EPSP
IPSP
IPSP
Neurona motora
Interneurona

FIGURA 6-6 Las conexiones sinápticas excitadoras e inhibidoras que median el reflejo miotático son ejemplos de circuitos típicos dentro del sistema nervioso central (SNC). A) La neurona sensitiva receptora de estiramiento del músculo cuadríceps establece una conexión excitadora con la neurona motora extensora del mismo músculo y con una interneurona inhibidora que se proyecta a las neuronas motoras flexoras que inervan el músculo de la corva antagonista. **B)** Disposición experimental para estudiar la excitación y la inhibición de la neurona motora extensora. El panel superior muestra dos estrategias para inducir un potencial postsináptico excitador (despolarizante), o EPSP, en la neurona motora extensora: la estimulación eléctrica de todo el nervio aferente Ia con electrodos extracelulares y una corriente intracelular que pasa por un electrodo insertado en el cuerpo celular de una neurona sensitiva. En el panel inferior se muestra que la corriente que pasa por una interneurona inhibidora genera un potencial postsináptico inhibidor (hiperpolarizante), o IPSP, en la neurona motora flexora. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

GENERACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN LA NEURONA POSTSINÁPTICA

La interrelación constante entre la actividad excitadora e inhibidora en la neurona postsináptica da lugar a un potencial de membrana fluctuante que es la suma algebraica de la actividad hiperpolarizante y despolarizante. Por tanto, el cuerpo de la neurona actúa como algún tipo de integrador. Cuando el nivel de despolarización llega al voltaje umbral surgirá un potencial de acción propagado. Sin embargo, la descarga de la neurona es un poco más complicada que esto. En las neuronas motoras, la parte de la célula con el umbral más bajo para la producción de un potencial de acción completo es el **segmento inicial**, la parte del axón en y justo debajo del montecillo axónico. Este segmento no mielinizado se despolariza o hiperpolariza de manera electrotónica por los vertederos de corriente y las fuentes que están bajo los botones sinápticos excitadores e inhibidores. Es la primera parte de la neurona en activarse y su descarga se propaga en

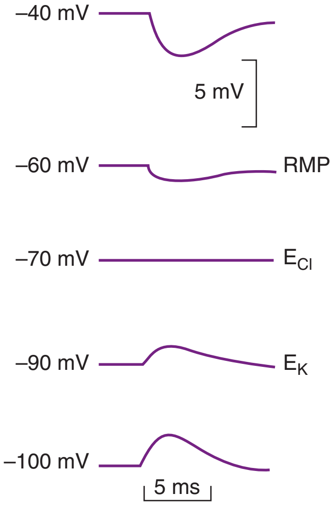


FIGURA 6-7 El potencial postsináptico inhibidor (IPSP) se debe al aumento de la entrada de cloro durante la estimulación. Esto puede demostrarse mediante la repetición del estímulo mientras se varía el potencial de membrana en reposo (RMP) de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana es E_{Cl}, el potencial desaparece; con potenciales más negativos, se vuelve positivo (inversión de potencial).

dos sentidos: por el axón y de regreso al cuerpo celular. Es probable que esta activación retrógrada del cuerpo tenga importancia a fin de "limpiar el terreno" para la renovación subsiguiente de la interacción entre actividad excitadora e inhibidora de la célula.

SUMACION TEMPORAL Y ESPACIAL DE POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

Dos propiedades pasivas de la membrana neuronal modifican la capacidad que tienen los potenciales postsinápticos para sumarse e inducir un potencial de acción (fig. 6-8). La **constante cronológica o temporal** de la neurona es el elemento que rige la trayectoria cronológica del potencial sináptico y la **constante longitudinal** de la neurona es el factor que rige el grado con que disminuye la corriente despolarizante conforme se propaga de modo pasivo. La figura 6-8 también señala la forma en que la constante cronológica de la neurona postsináptica afecta la amplitud de la despolarización causada por EPSP consecutivos producidos por una sola neurona presináptica. Cuanto mayor sea la constante cronológica más grande será la posibilidad de que se sumen los dos potenciales e induzcan un potencial de acción. Si se desencadena un segundo EPSP antes de que disminuya o desaparezca el primero, los dos potenciales se sumarán y como ocurre en este ejemplo, sus efectos aditivos bastarán para inducir la aparición de un potencial de acción en la neurona postsináptica (**sumación temporal**). La figura 6-8 también indica la forma en que la constante longitudinal de una neurona postsináptica modifica la amplitud de los dos EPSP producida por neuronas presinápticas diferentes en un proceso llamado **sumación espacial**. Si la neurona tiene una constante longitudinal larga, la despolarización de la membrana inducida por un impulso que llega en dos puntos de la célula se propagará hasta la zona de "activación" de la neurona, con mínima disminución de fuerza. Los dos potenciales se sumarán e inducirán un potencial de acción.

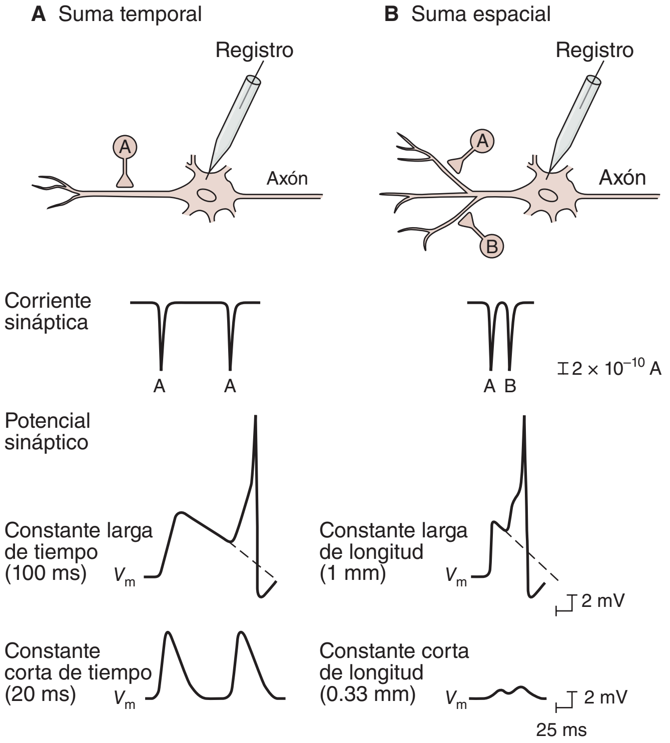

A Suma temporal
B Suma espacial
Registro
A
Axón
Registro
A
Axón
B
Corriente sináptica
A
A
A B
2 × 10⁻¹⁰ A
Potencial sináptico
Constante larga de tiempo (100 ms)
V_m
Constante larga de longitud (1 mm)
V_m
2 mV
Constante corta de tiempo (20 ms)
V_m
Constante corta de longitud (0.33 mm)
V_m
2 mV
25 ms

FIGURA 6-8 Las neuronas centrales integran diversas señales sinápticas a través de la suma temporal y espacial. A) La constante de tiempo de la neurona postsináptica afecta la amplitud de la despolarización causada por los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) consecutivos generados por una sola neurona presináptica. En casos de una constante cronológica larga, si se induce un segundo EPSP antes de que disminuya o cese el primer EPSP, los dos potenciales se suman para inducir un potencial de acción. **B)** La constante longitudinal de una célula postsináptica es la que modifica la amplitud de los dos EPSP producidos por dos neuronas presinápticas, A y B. Si la constante longitudinal es larga, la despolarización inducida en dos puntos de la neurona se propaga a la zona de "activación" con decremento mínimo, de tal forma que se suman los dos potenciales y se desencadena un potencial de acción. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

FUNCIÓN DE LAS DENDRITAS

Por muchos años, la idea estándar ha sido que las dendritas son sólo las fuentes de corriente que cambian el potencial de membrana por mecanismos electrotónicos en el segmento inicial; o sea, que eran consideradas extensiones del cuerpo que amplían la superficie disponible para la integración. Cuando el árbol dendrítico de una neurona es extenso y tiene múltiples terminaciones de botones presinápticos, hay sitio para una gran interacción de actividad inhibidora y excitadora.

Ahora ya está bien establecido que las dendritas contribuyen a la función neural de modos más complejos; también pueden registrarse potenciales de acción en aquéllas. En muchos casos, éstos se originan en el segmento inicial y se conducen de manera retrógrada, pero en algunas dendritas se inician potenciales de acción propagados. La investigación adicional demostró la maleabilidad de las espinas dendríticas. Estas últimas aparecen, cambian e incluso desaparecen en cuestión de minutos y horas, no días y meses. Además, aunque la síntesis de proteína ocurre sobre todo en el cuerpo con su núcleo, las cadenas de mRNA migran hacia las dendritas. Ahí, cada una puede relacionarse con un ribosoma individual en una espina dendrítica y producir proteínas, lo cual altera los efectos de las señales provenientes de sinapsis individuales en la espina. Los cambios en las espinas dendríticas se han implicado en la motivación, el aprendizaje y la memoria a largo plazo.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN EN LAS SINAPSIS

INHIBICIONES DIRECTA E INDIRECTA

La inhibición en el sistema nervioso central puede ser postsináptica o presináptica. En la **figura 6-9** se comparan las neuronas que ocasionan tales inhibiciones. La **inhibición postsináptica** durante un potencial postsináptico inhibidor se denomina **inhibición directa** porque no es consecuencia de descargas previas de la neurona postsináptica. Hay varias formas de **inhibición indirecta**, la cual se debe a los efectos de la descarga previa en la neurona postsináptica. Por ejemplo, la célula postsináptica puede ser resistente a la excitación porque acaba de activarse y se encuentra en el periodo refractario. También es menos excitable durante la poshiperpolarización. En las neuronas espinales, sobre todo después de activaciones repetidas, esta poshiperpolarización puede ser grande y prolongada.

INHIBICIÓN POSTSINÁPTICA

Surge inhibición postsináptica cuando es liberado un transmisor inhibidor (como glicina, GABA) desde la terminación nerviosa presináptica, en la neurona postsináptica. Se sabe que varias vías en el sistema nervioso median la inhibición postsináptica; aquí se presenta un ejemplo ilustrativo. Las fibras aferentes de los husos musculares (receptores de estiramiento) en el músculo estriado se proyectan directamente a las neuronas motoras espinales de las unidades motoras que inervan al mismo músculo (fig. 6-6). Los impulsos en esta fibra aferente producen potenciales postsinápticos excitadores y, con la suma de éstos, respuestas propagadas en las neuronas motoras postsinápticas. Al mismo tiempo se generan potenciales postsinápticos inhibidores en las neuronas motoras que inervan los músculos antagónicos, los cuales tienen una interneurona entre la fibra aferente y la neurona motora. Por tanto, la actividad de las fibras aferentes de los husos musculares excita las neuronas motoras que inervan al músculo del cual provienen los impulsos e inhiben las neuronas motoras que inervan a sus antagonistas (**inervación recíproca**). Esos reflejos se revisan en mayor detalle en el capítulo 12.

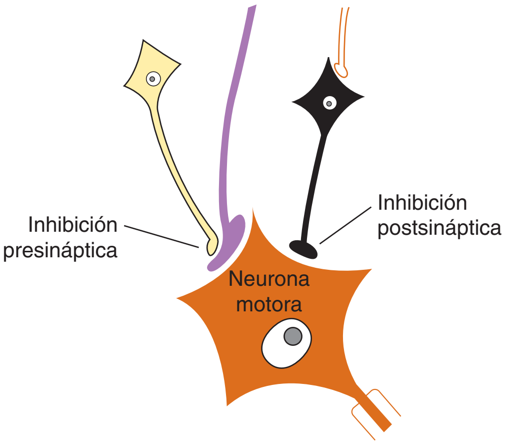


FIGURA 6-9 Comparación de las neuronas que producen inhibición presináptica y postsináptica. La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones están en las terminaciones de nervios excitadores, que forman sinapsis axónicas y disminuyen la liberación de transmisor desde la neurona excitadora. La inhibición postsináptica surge cuando un transmisor inhibidor (como glicina o GABA) es liberado desde una terminación nerviosa presináptica, en la neurona postsináptica.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN PRESINÁPTICA

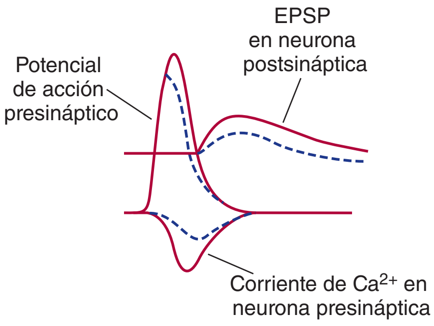
Otro tipo de inhibición que ocurre en el sistema nervioso central es la **inhibición presináptica**, un proceso mediado por neuronas cuyas terminales se hallan en terminaciones excitadoras, forman **sinapsis axoaxónicas** (fig. 6-3). Se han descrito tres mecanismos de inhibición presináptica. Primero, la activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia del ion cloro y está demostrado que esto disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora **(fig. 6-10)**. A su vez, esto reduce la entrada de iones calcio y, por consiguiente, la cantidad de transmisor excitador liberado. También se abren los conductos de calcio activados por voltaje y la salida consecuente de iones potasio disminuye la entrada de calcio. Por último, hay evidencia de inhibición directa de la liberación del transmisor, independiente de la entrada de iones calcio a la terminación excitadora.

El primer transmisor demostrado como generador de inhibición presináptica fue el ácido aminobutírico. Con la activación mediante los receptores ácido aminobutírico A ($GABA_A$), dicho ácido aumenta la conductancia de iones cloro. Asimismo, hay receptores ácido aminobutírico B ($GABA_B$) en la médula espinal y parece que median la inhibición presináptica a través de una proteína G que induce un aumento en la conductancia de iones potasio. El baclofeno, un agonista de $GABA_B$, es eficaz en el tratamiento de la espasticidad por lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple, sobre todo cuando se administra por vía intratecal con una bomba implantada. Otros transmisores también median la inhibición presináptica por efectos mediados por la proteína G en los conductos de calcio y potasio.

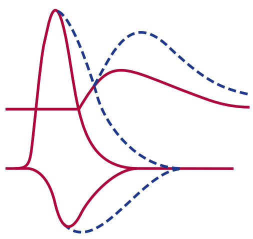
Por el contrario, la **facilitación presináptica** se genera cuando el potencial de acción se prolonga (fig. 6-10) y los conductos de calcio permanecen abiertos por más tiempo. Ya se estudiaron con detalle los fenómenos moleculares que originan la facilitación presináptica mediada por serotonina en el caracol de mar *Aplysia*. La serotonina liberada en una terminación axoaxónica aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en el interior de la neurona, y la fosforilación resultante de un grupo de conductos de potasio cierra los conductos, lo cual disminuye la velocidad de repolarización y prolonga el potencial de acción.

ORGANIZACIÓN DE LOS SISTEMAS INHIBIDORES

Por lo general, las inhibiciones presináptica y postsináptica surgen mediante estimulación de algunos sistemas que convergen en una neurona postsináptica determinada. Las neuronas también pueden inhibirse a sí mismas mediante retroalimentación negativa (inhibición



Inhibición presináptica



Facilitación presináptica

FIGURA 6-10 Efectos de la inhibición y la facilitación presinápticas en el potencial de acción y la corriente de iones calcio (Ca^{2+}) en la neurona presináptica y el potencial postsináptico excitador (EPSP) en la neurona postsináptica. En ambos casos, las líneas continuas representan los controles, y las punteadas, los registros obtenidos durante la inhibición o la facilitación. Surge inhibición presináptica cuando la activación de los receptores presinápticos incrementa la conductancia de cloruro, lo cual disminuye la magnitud del potencial de acción; lo anterior aminora la penetración de calcio y en consecuencia, la cantidad del transmisor excitador liberado. Aparece la facilitación presináptica cuando el potencial de acción se prolonga y se abren los conductos de calcio por un lapso más largo. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

por retroalimentación negativa). Por ejemplo, cada neurona motora espinal emite una colateral recurrente que establece sinapsis con una interneurona inhibidora, la cual termina en el cuerpo celular de la neurona espinal y otras neuronas motoras espinales (fig. 6-11). Esta particular neurona inhibidora a veces se llama **célula de Renshaw** en honor de su descubridor. Los impulsos generados en la neurona motora activan la interneurona liberadora para que secrete el neurotransmisor inhibidor **glicina**, y ello aminora o hace que cese la descarga de la neurona motora. Se presenta inhibición similar mediante colaterales recurrentes en la corteza cerebral y el sistema límbico. Es probable que la inhibición presináptica por vías descendentes que terminan en vías aferentes del asta dorsal, participen en la activación de la transmisión del dolor.

En el cerebelo se observa otro tipo de inhibición. En esta parte del encéfalo, la estimulación de las “células en canasta” origina un potencial postsináptico inhibidor en las células de Purkinje. Sin embargo, las “células en canasta” y las células de Purkinje se activan con el mismo estímulo excitador de fibras paralelas (cap. 12). Se supone que esta disposición, llamada inhibición de alimentación anterógrada, limita la duración de la excitación producida por cualquier salva aferente determinada.

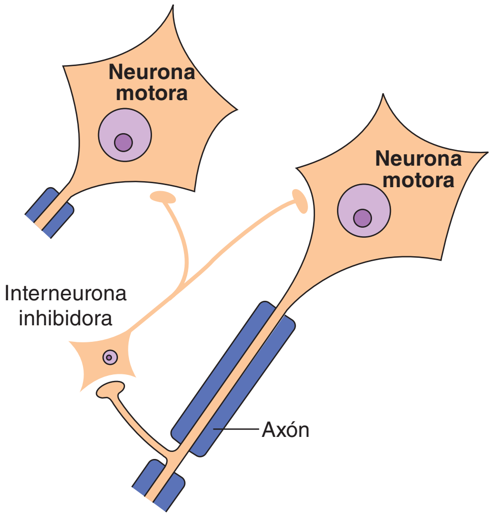


FIGURA 6-11 Inhibición por retroalimentación negativa de una neurona motora espinal a través de una interneurona inhibidora. El axón de la neurona motora espinal posee una colateral recurrente que establece sinapsis con una interneurona inhibidora que termina en el pericarion de la misma neurona motora y otros más. La interneurona inhibidora recibe el nombre de célula de Renshaw y su neurotransmisor es la glicina.

TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

UNIÓN NEUROMUSCULAR

Conforme el axón que inerva una fibra muscular esquelética se aproxima a su terminación, pierde su vaina de mielina y se divide en varios botones terminales (fig. 6-12). La placa terminal contiene muchas vesículas pequeñas claras con acetilcolina, el transmisor en estas uniones. Las terminaciones se ajustan en **pliegues de la unión**, que son unas depresiones en la **placa terminal motora**, la porción engrosada de la membrana muscular en la unión. El espacio entre el nervio y la membrana muscular engrosada es comparable con la hendidura sináptica en las sinapsis. La estructura completa se conoce como **unión neuromuscular** o **mioneural**. Sólo una fibra nerviosa termina en cada placa terminal, sin convergencia de entradas múltiples.

SECUENCIA DE FENÓMENOS DURANTE LA TRANSMISIÓN

Los fenómenos que aparecen durante la transmisión de impulsos del nervio motor al músculo son similares a los que ocurren en las sinapsis entre neuronas (fig. 6-13). El impulso que llega al final de la neurona motora aumenta la permeabilidad de sus terminaciones al calcio. Los iones calcio entran en las terminaciones y activan un aumento marcado en la exocitosis de las vesículas que contienen acetilcolina. Ésta difunde a los receptores nicotínicos para acetilcolina de tipo muscular, que se encuentran concentrados en las partes superiores de los pliegues de la unión en la membrana de la placa terminal motora. La unión de la acetilcolina con estos receptores aumenta la conductancia a los iones sodio y potasio de la membrana; la entrada consecuente de iones sodio genera un potencial despolarizante, el

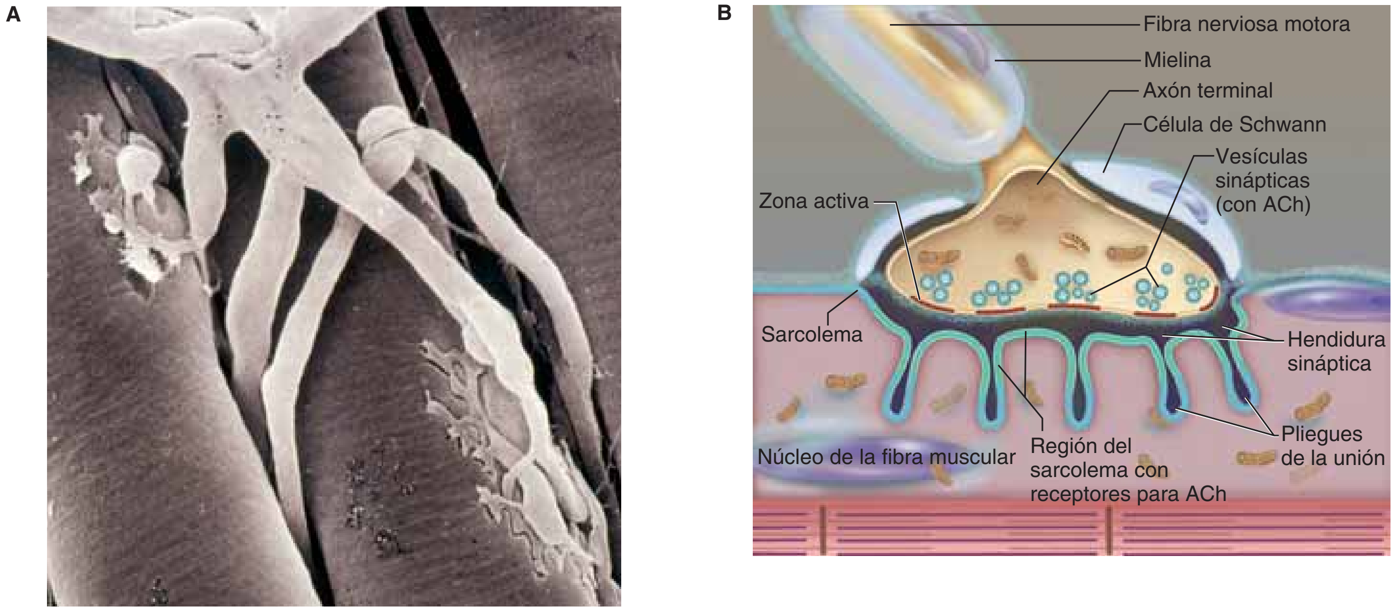

A
B
Fibra nerviosa motora
Mielina
Axón terminal
Célula de Schwann
Vesículas sinápticas (con ACh)
Zona activa
Sarcolema
Hendidura sináptica
Pliegues de la unión
Núcleo de la fibra muscular
Región del sarcolema con receptores para ACh

FIGURA 6-12 Unión neuromuscular. A) Micrografía electrónica de barrido que muestra ramificación de los axones motores con terminaciones incrustadas en las hendiduras de la superficie de la fibra muscular. **B)** Estructura de una unión neuromuscular. ACh, acetilcolina. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

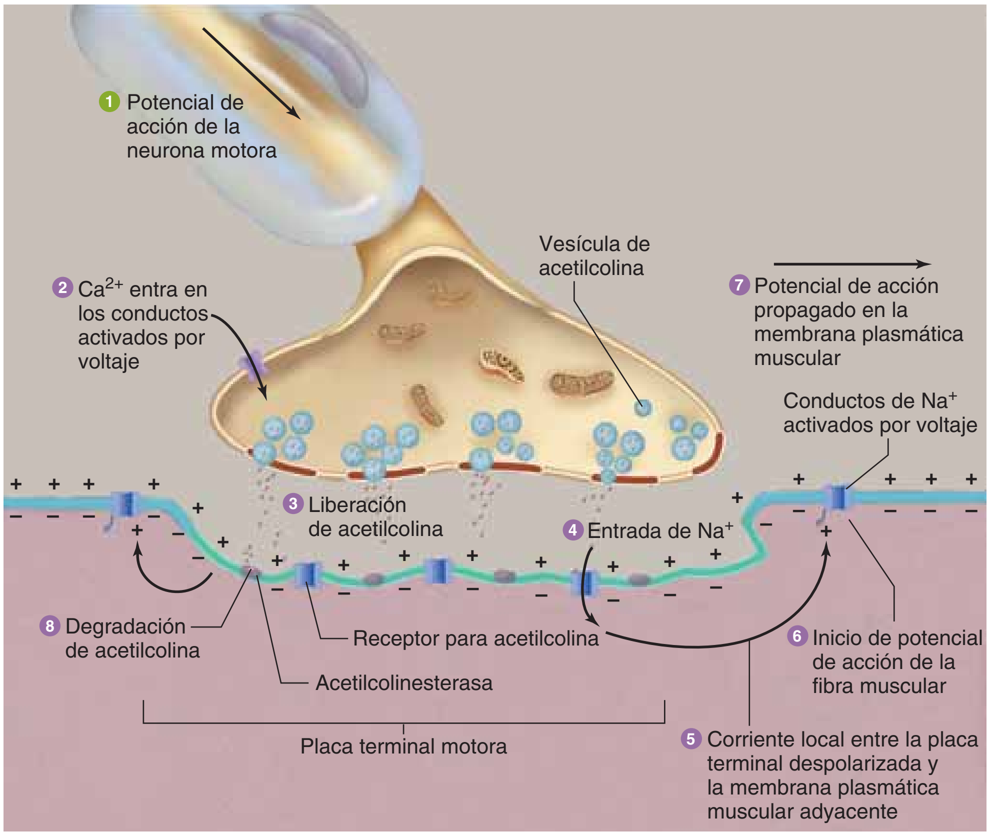

① Potencial de acción de la neurona motora
② Ca^{2+} entra en los conductos activados por voltaje
Vesícula de acetilcolina
⑦ Potencial de acción propagado en la membrana plasmática muscular
Conductos de Na^+ activados por voltaje
③ Liberación de acetilcolina
④ Entrada de Na^+
⑧ Degradación de acetilcolina
Receptor para acetilcolina
⑥ Inicio de potencial de acción de la fibra muscular
Acetilcolinesterasa
Placa terminal motora
⑤ Corriente local entre la placa terminal despolarizada y la membrana plasmática muscular adyacente

FIGURA 6-13 Fenómenos en la unión neuromuscular que conducen a un potencial de acción en la membrana plasmática de la fibra muscular. El impulso que llega en el extremo de la neurona motora incrementa la permeabilidad de sus terminaciones, al calcio que penetra en ellas, e induce la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina (ACh). La ACh se difunde y se une a los receptores colinérgicos nicotínicos (N_M) en la lámina motora terminal, lo cual intensifica la conductancia de sodio y potasio. La entrada resultante del sodio genera el potencial de lámina terminal. El "vertedero" de corriente creado por dicho potencial local despolariza la membrana muscular vecina hasta el nivel de descarga de impulsos. Se generan así potenciales de acción a ambos lados de la placa terminal y son conducidos alejándose de ella en ambas direcciones, a lo largo de la fibra muscular con lo que se contrae el músculo. La acetilcolina se elimina de la hendidura sináptica por acción de la acetilcolinesterasa. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology.* McGraw-Hill, 2008.)

potencial de placa terminal. El vertedero de corriente creado con este potencial local despolariza la membrana muscular adyacente hasta su nivel de activación. Se generan potenciales de acción a ambos lados de la placa terminal y se conducen en ambos sentidos a partir de la placa terminal, a lo largo de la fibra muscular. A su vez, el potencial de acción muscular inicia la contracción muscular, como se describe en el capítulo 5. La acetilcolina se elimina de la hendidura sináptica por acción de la acetilcolinesterasa, cuya concentración en la unión neuromuscular es alta.

Una placa terminal humana promedio contiene entre 15 y 40 millones de receptores para acetilcolina. Cada impulso nervioso libera cerca de 60 vesículas de acetilcolina y cada una contiene casi 10 000 moléculas del neurotransmisor. Esta cantidad es suficiente para producir un potencial de placa terminal completo. Por tanto, de manera regular aparece una respuesta propagada en el músculo y esta respuesta intensa oscurece el potencial de la placa terminal. Sin embargo, el potencial de la placa terminal puede verse si se vence el factor de seguridad 10 veces y el potencial se reduce a un tamaño insuficiente para inducir la activación en la membrana muscular adyacente; lo anterior se puede obtener por la administración de dosis pequeñas de curare, fármaco que compite con la acetilcolina para unirse a los receptores N_M. Entonces la respuesta se registra sólo en la región de la placa terminal y disminuye de manera exponencial conforme se aleja de ésta. En tales condiciones, puede mostrarse que los potenciales de la placa terminal experimentan una suma temporal.

LIBERACIÓN CUÁNTICA DE TRANSMISOR

Pequeños cuantos (paquetes) de acetilcolina se liberan al azar de la membrana celular nerviosa en reposo. Cada uno produce una espiga despolarizante diminuta llamada **potencial miniatura de la placa terminal**, con amplitud cercana a 0.5 mV. El tamaño de los cuantos de acetilcolina liberados de esta manera varía de modo directo con respecto a la concentración de iones calcio y de manera inversa en relación con la concentración de iones magnesio (Mg^{2+}) en la placa terminal. Cuando un impulso nervioso llega a la terminación, el número de cuantos liberados aumenta en varios órdenes de magnitud y el resultado es el potencial grande de la placa terminal que rebasa el nivel de activación de la fibra muscular. La liberación cuántica de acetilcolina similar a la que se ve en la unión mioneural, se ha observado también en otras sinapsis colinérgicas, y es probable que haya liberación cuántica de otros transmisores en uniones sinápticas noradrenérgicas, glutamatérgicas y otras. En los Recuadros clínicos 6-2 y 6-3 se describen dos enfermedades de la unión neuromuscular, la miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton, respectivamente.

RECUADRO CLÍNICO 6-2

Miastenia grave

La **miastenia grave** es una enfermedad intensa, a veces letal, en la que el músculo estriado se encuentra débil y se cansa con facilidad. En todo el mundo su frecuencia es de 25 a 125 por cada millón de personas y puede aparecer a cualquier edad, aunque parece tener una distribución bimodal, con ocurrencias máximas en personas en el tercer decenio (sobre todo mujeres) y en el séptimo decenio de edad (en especial varones). Se debe a la formación de anticuerpos circulantes contra los **receptores nicotínicos para acetilcolina** de tipo muscular. Estos anticuerpos destruyen algunos de los receptores y unen a otros con los receptores vecinos, lo cual induce su eliminación por endocitosis. En situaciones normales, el número de cuantos liberados por las terminaciones nerviosas motoras disminuye con los estímulos repetidos sucesivos. En la miastenia grave, la transmisión neuromuscular falla en estos niveles bajos de liberación cuántica. Esto produce la principal manifestación clínica de la enfermedad: la fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida. Hay dos modalidades principales de la enfermedad. En una, los músculos más afectados son los extraoculares. En la segunda forma, surge debilidad generalizada de músculo estriado. En casos graves, todos los músculos se debilitan, incluso el diafragma, por lo que puede haber insuficiencia respiratoria y muerte. La principal alteración estructural en la miastenia grave es la aparición de hendiduras sinápticas escasas, poco superficiales y demasiado anchas, o ausentes, en la placa terminal motora. Los estudios muestran que la membrana postsináptica tiene menor respuesta a la acetilcolina, con disminución de 70 a 90% en el número de receptores por placa terminal en los músculos afectados. Los pacientes con miastenia grave tienen una tendencia mayor de la usual a padecer artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y polimiositis. Cerca de 30% de los pacientes con miastenia grave tiene un pariente por la rama materna con un trastorno autoinmunitario. Estas relaciones sugieren que las personas con miastenia grave comparten una predisposición genética a la enfermedad autoinmunitaria. Es probable que el timo participe en la patogenia del trastorno, ya que aporta linfocitos T colaboradores sensibilizados contra las proteínas tímicas que establecen reacciones cruzadas con los receptores para acetilcolina. En la mayoría de los pacientes, hay hiperplasia del timo, 10 a 15% tiene timomas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La debilidad muscular causada por la miastenia grave mejora después de un lapso de reposo o de la administración de un **inhibidor de la acetilcolinesterasa** como **neostigmina** o **piridostigmina.** Los inhibidores de colinesterasa impiden el metabolismo de la acetilcolina y de este modo compensan la disminución normal de la cantidad de neurotransmisores liberados durante la estimulación repetida. Los **fármacos inmunodepresores como prednisona**, **azatioprina** o **ciclosporina** suprimen la producción de anticuerpos y según informes, mejoran la potencia muscular en algunos sujetos con miastenia grave. La **timectomía** está indicada en particular si se sospecha que la miastenia grave depende de la presencia de un timoma. Incluso sin dicha neoplasia, la timectomía induce remisión en 35% de los pacientes, y otro 45% alivia los síntomas.

RECUADRO CLÍNICO 6-3

Síndrome de Lambert-Eaton

En una situación más bien rara llamada **síndrome de Lambert-Eaton** (**LEMS**). En este trastorno, la debilidad muscular se debe al ataque autoinmunitario contra uno de los conductos de calcio en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular. Esto disminuye la penetración normal de calcio que origina la liberación de acetilcolina. La incidencia de LEMS en Estados Unidos es de un caso por 100 000 personas, aproximadamente. Por lo regular es una enfermedad propia de adultos y al parecer afecta por igual a varones y mujeres. Los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más afectados, hay "marcha de pato" y dificultad para levantar los miembros superiores. La estimulación repetida del nervio motor facilita la acumulación de iones calcio en la terminación nerviosa y aumenta la liberación de acetilcolina, lo cual incrementa la fuerza muscular. Esto contrasta con la miastenia grave, en la que los síntomas se intensifican con la estimulación repetida. Cerca de 40% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton también tiene cáncer, en especial cáncer pulmonar microcítico. Una teoría es que los anticuerpos producidos para atacar a las células cancerosas también afectan los conductos de calcio, lo cual produce dicho síndrome. Este último también se relaciona con linfosarcoma, timoma maligno y cáncer de glándula mamaria, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón o vesícula biliar. Por lo regular, los signos clínicos preceden al diagnóstico de cáncer. Tal vez se detecte un síndrome similar al síndrome de Lambert-Eaton después del uso de **antibióticos aminoglucósidos**, que también afectan la función del conducto de calcio.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Ante el hecho de que a menudo coexiste el síndrome anterior con el cáncer microcítico de pulmón, la primera estrategia terapéutica es confirmar si el paciente también tiene cáncer y en caso de tenerlo, tratarlo de manera apropiada. En sujetos sin cáncer, se inicia la **inmunoterapia**. Ejemplos de tratamientos eficaces contra LEMS son **prednisona,** la **práctica de plasmaféresis** y el **concentrado intravenoso de inmunoglobulina**. También el uso de **aminopiridinas** facilita la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y mejora la potencia muscular en sujetos con LEMS; esta categoría de fármacos bloquea los conductos de potasio presinápticos e induce la activación de los conductos de calcio regulados por voltaje. También se utilizan los inhibidores de acetilcolinesterasa, pero no siempre mejoran las manifestaciones de dicho síndrome.

TERMINACIONES NERVIOSAS EN EL MÚSCULO LISO Y CARDIACO

Las neuronas posganglionares de los diversos tipos de músculo liso que se han estudiado con detalle tienen abundantes ramificaciones y entran en contacto estrecho con las células musculares **(fig. 6-14)**. Algunas de estas fibras nerviosas contienen vesículas claras que son colinérgicas, mientras que otras poseen las vesículas características de centro denso que contienen noradrenalina. No existen placas terminales identificables ni otras especializaciones postsinápticas. Las fibras nerviosas corren a lo largo de las membranas de las células musculares y a veces forman hendiduras en su superficie. Las múltiples ramas de las neuronas noradrenérgicas, y tal vez de las colinérgicas, se encuentran tachonadas con crecimientos (**varicosidades**) y contienen vesículas sinápticas (fig. 6-14). En las neuronas noradrenérgicas, las varicosidades se hallan a intervalos de unos 5 μm, hasta con 20 000 varicosidades por neurona. Parece que el transmisor se libera de cada varicosidad; o sea, en muchos sitios a lo largo del axón. Esta disposición permite que una neurona inerve muchas células efectoras. El tipo de contacto en el que una neurona forma una sinapsis en la superficie de otra neurona o en una célula muscular lisa y luego continúa para hacer contactos similares con otras células, se llama **sinapsis de paso**.

En el corazón, las fibras nerviosas colinérgicas y noradrenérgicas terminan en el nódulo sinoauricular, el nódulo auriculoventricular y el haz de His (cap. 29). Las fibras noradrenérgicas también inervan al músculo ventricular. Se desconoce la naturaleza exacta de las terminaciones en el tejido nodal. En el ventrículo, los contactos entre las fibras noradrenérgicas y las fibras musculares cardiacas se parecen a las que se encuentran en el músculo liso.

POTENCIALES DE UNIÓN

En los músculos lisos en los que la descarga noradrenérgica es excitadora, la estimulación de los nervios noradrenérgicos hace posibles despolarizaciones parciales leves que parecen pequeños potenciales de placa terminal y se llaman **potenciales de unión excitadores** (**EJP**). Estos potenciales se suman con los estímulos repetidos. Se observan potenciales de unión excitadores similares en tejidos excitados por descargas colinérgicas. En los tejidos inhibidos por estímulos noradrenérgicos, se generan **potenciales inhibidores de unión (IJP)** mediante la estimulación de los nervios noradrenérgicos. Los potenciales de la unión se diseminan por mecanismos electrotónicos.

HIPERSENSIBILIDAD POR DESNERVACIÓN

Cuando se corta el nervio motor del músculo estriado y se permite que regenere, el músculo se vuelve cada vez más sensible a la acetilcolina. Esta es llamada **hipersensibilidad por desnervación** o **supersensibilidad**. En circunstancias normales, los receptores nicotínicos se encuentran sólo en la vecindad de la lámina motora terminal, en el sitio en que termina el axón del nervio motor; cuando éste se seccio-

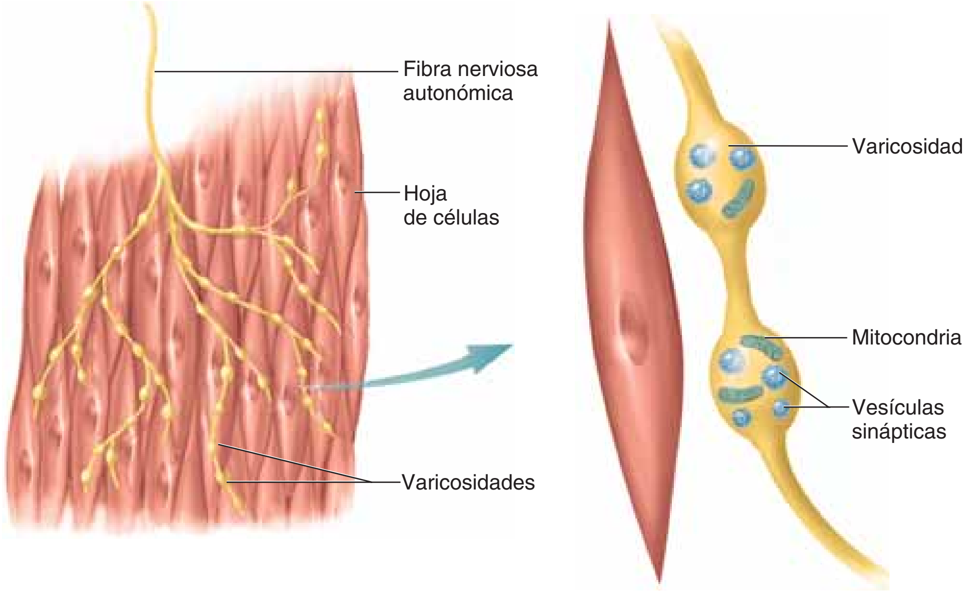


FIGURA 6-14 Terminaciones de las neuronas autonómicas posganglionares en el músculo liso. Las fibras nerviosas transcurren por las membranas y los miocitos de fibra lisa y en ocasiones hacen surcos en su superficie. Las múltiples ramas de las neuronas posganglionares tienen las llamadas "varicosidades" y contienen vesículas sinápticas. El neurotransmisor es liberado desde las varicosidades y se difunde hasta receptores en las membranas plasmáticas de las células de músculo liso. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology.* McGraw-Hill, 2008.)

na, hay proliferación notable de receptores nicotínicos en una región amplia de la unión neuromuscular. También en las uniones de tipo autónomo aparece supersensibilidad de desnervación en músculo liso, que a diferencia del estriado no muestra atrofia cuando se desnerva, pero se vuelve hiperreactivo al mediador químico que normalmente lo activa. Dicha hiperreactividad se demuestra por medios farmacológicos y no por la sección real del tronco nervioso. El uso prolongado de un fármaco como la reserpina, hace que se agoten las reservas del transmisor e impide que el órgano efector quede expuesto a la noradrenalina por un periodo largo. Una vez que se interrumpe el uso del fármaco, los músculos liso y el cardiaco mostrarán hipersensibilidad a la liberación ulterior del neurotransmisor.

Las reacciones desencadenadas por la sección de un axón se resumen en la figura 6-15. La hipersensibilidad de la estructura postsináptica al transmisor secretado antes por las terminaciones axónicas es un fenómeno general, el cual se debe sobre todo a la síntesis o a la activación de más receptores. Podrían ocurrir ambas degeneraciones anterógrada (**degeneración walleriana**) y retrógrada del muñón axónico hasta el nervio colateral más cercano (**colateral de sostén**). Se observan una serie de cambios en el pericarion (cuerpo celular) que originan disminución en la sustancia de Nissl (**cromatólisis**). Luego el nervio empieza a crecer de nuevo, con múltiples ramas pequeñas que se proyectan por el trayecto que seguía el axón (**brote regenerador**). A veces, los axones crecen de nuevo hasta sus destinos originales, sobre todo en sitios como la unión neuromuscular. Sin embargo, la regeneración nerviosa casi siempre es limitada porque los axones a menudo se enredan en el área de daño hístico en el sitio donde se interrumpieron. Esta dificultad se ha reducido con la utilización de **neurotrofinas** (cap. 4).

La hipersensibilidad por desnervación tiene múltiples causas. Como se indica en el capítulo 2, la deficiencia de un mensajero químico determinado casi siempre genera un incremento de los receptores. Otro hecho es la falta de recaptación de los neurotransmisores secretados.

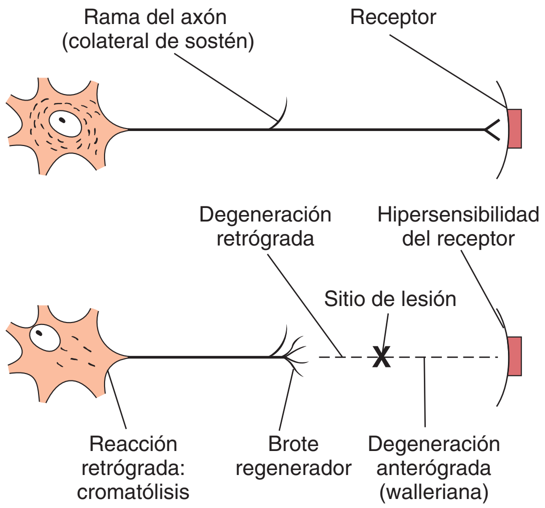

Rama del axón (colateral de sostén)
Receptor
Degeneración retrógrada
Hipersensibilidad del receptor
Sitio de lesión
X
Reacción retrógrada: cromatólisis
Brote regenerador
Degeneración anterógrada (walleriana)

FIGURA 6-15 Resumen de los cambios que ocurren en una neurona y la estructura que inerva cuando su axón es triturado o cortado en un punto marcado con X. La hipersensibilidad de la estructura postsináptica al transmisor secretado antes por el axón se debe, sobre todo, a la síntesis o la activación de más receptores. Existe degeneración anterógrada (walleriana) desde el punto de daño hasta la terminación y, retrógrada, hasta el muñón axónico de la colateral más próxima (colateral de sostén). También hay cambios en el cuerpo celular, incluida la cromatólisis. El nervio empieza a crecer de nuevo, con múltiples ramas pequeñas que se proyectan en el trayecto que antes seguía el axón (brote regenerador).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las terminaciones de las fibras presinápticas muestran ensanchamientos a los cuales se les llama botones terminales o sinápticos. La terminación presináptica está separada de la estructura postsináptica por el espacio sináptico (sinapsis). La membrana postsináptica contiene receptores de neurotransmisores y por lo común una "concentración" postsináptica llamada densidad postsináptica.
- En las sinapsis químicas, un impulso del axón presináptico hace que secrete un neurotransmisor que se difundirá a través de la sinapsis y se fijará a los receptores postsinápticos y con ello desencadenará fenómenos que abren o cierran conductos en la membrana de la neurona postsináptica. A nivel de las sinapsis eléctricas se acercan las membranas de las neuronas presináptica y postsináptica, y las uniones comunicantes forman "puentes" de baja resistencia a través de los cuales pasan iones con facilidad relativa de una neurona a la siguiente.
- Un potencial postsináptico excitador se produce por la despolarización de la célula postsináptica después de una latencia de 0.5 ms; el transmisor excitador abre los conductos iónicos de sodio o calcio en la membrana postsináptica, lo cual genera una corriente hacia el interior. Un potencial postsináptico inhibidor surge por la hiperpolarización de la célula postsináptica; puede generarse por el aumento localizado en el transporte de iones cloro. Los potenciales postsinápticos excitador e inhibidor lentos aparecen después de una latencia de 100 a 500 ms en los ganglios autonómicos; los músculos cardiaco y liso, así como las neuronas corticales. Los potenciales postsinápticos excitadores se deben a disminuciones en la conductancia de iones potasio, y los potenciales postsinápticos inhibidores lentos se producen por aumentos en la conductancia de iones potasio.
- La inhibición postsináptica durante un potencial postsináptico inhibidor se llama inhibición directa. Esta última se debe a los efectos de descargas previas en la neurona postsináptica; por ejemplo, la célula postsináptica no puede activarse en el curso de su periodo refractario. La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones se conectan con terminaciones excitadoras; de esta manera, se forman sinapsis axoaxónicas como respuesta a la activación de la terminación presináptica. La activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia de iones cloro, lo cual disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora, lo que reduce la entrada de iones calcio y la cantidad de transmisor.
- La terminación axónica de neuronas motoras establece sinapsis en la lámina terminal motora en la membrana de músculo estriado para formar la unión neuromuscular. El impulso que llega en la terminación del nervio motor permite la penetración de calcio que induce la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina. Estas últimas se difunden y fijan a los receptores colinérgicos nicotínicos en la lámina terminal motora y ello hace que aumente la conductancia del sodio y el potasio; la penetración del sodio induce la aparición del potencial de lámina terminal y la despolarización ulterior de la membrana muscular vecina. Los potenciales de acción son generados y conducidos a lo largo de la fibra muscular y ello a su vez desencadena la contracción muscular.
- Cuando un nervio es lesionado y se degenera la estructura postsináptica poco a poco se torna muy sensible al transmisor liberado por el nervio, situación que se ha llamado hipersensibilidad o supersensibilidad de desnervación.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione cuál es la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. De los siguientes fenómenos electrofisiológicos: ¿cuál tiene la segunda mitad que corresponde de modo correcto con el cambio en las corrientes iónicas que originaron el fenómeno?
   A) Potenciales postsinápticos inhibidores rápidos (IPSP) y cierre de conductos de fluoruro.
   B) Potenciales postsinápticos excitadores rápidos (EPSP) con incremento de la conductancia de calcio.
   C) Potencial de lámina terminal e incremento de la conductancia de sodio.
   D) Inhibición presináptica y cierre de los conductos de potasio regulados por voltaje.
   E) EPSP lento y aumento de la conductancia de potasio.
2. De los siguientes procesos fisiológicos: ¿cuál no corresponde correctamente con la mitad que indica la estructura?
   A) Transmisión eléctrica: unión comunicante.
   B) Inhibición retroalimentaria negativa: célula de Renshaw.
   C) Fijación y fusión de la vesícula sináptica: terminación nerviosa presináptica.
   D) Potencial de lámina terminal: receptor colinérgico muscarínico.
   E) Generación del potencial de acción: segmento inicial.
3. El inicio de un potencial de acción en el músculo estriado
   A) requiere facilitación espacial.
   B) necesita facilitación temporal.
   C) se inhibe con una concentración alta de iones calcio en la unión neuromuscular.
   D) requiere la liberación de noradrenalina.
   E) necesita la liberación de acetilcolina.
4. Una mujer de 35 años de edad consulta a su médico y le informa debilidad de los músculos extraoculares y de las extremidades. Declara que se siente bien cuando se levanta en la mañana, pero la debilidad comienza poco después de iniciar la actividad. La debilidad mejora con el reposo. La sensibilidad parece normal. El médico la trata con un inhibidor de la colinesterasa y nota la recuperación inmediata de la fuerza muscular. El médico diagnostica
   A) síndrome de Lambert-Eaton.
   B) miastenia grave.
   C) esclerosis múltiple.
   D) enfermedad de Parkinson.
   E) distrofia muscular.
5. Mujer de 55 años con una neuropatía de tipo autónomo que interrumpió los impulsos de nervios simpáticos al músculo dilatador de la pupila del ojo derecho. El oftalmólogo, en tanto exploraba los ojos, colocó una gota de fenilefrina en éstos. El ojo derecho se dilató mucho más que el izquierdo; esto sugiere que:
   A) el nervio simpático al ojo derecho se había regenerado.
   B) los impulsos del nervio simpático al ojo derecho permanecieron intactos y compensaron la "pérdida" del nervio simpático.
   C) la fenilefrina bloqueó el músculo constrictor pupilar del ojo derecho.
   D) surgió supersensibilidad de desnervación.
   E) el ojo izquierdo también tuvo lesión nerviosa y por ello no reaccionó como se hubiera esperado.

6. Mujer de 47 años que fue hospitalizada después de señalar que tuvo náusea y vómito por dos días y que después mostró intensa debilidad muscular y síntomas del sistema nervioso como ptosis y disfagia. Indicó que había comido en un restaurante la noche anterior que comenzaran sus síntomas. Los estudios de laboratorio mostraron la presencia de *Clostridium botulinum*. Las neurotoxinas de ese tipo:
   A) bloquean la recaptación de neurotransmisores en las terminaciones presinápticas.
   B) a semejanza de la toxina tetánica, se fijan de manera sensible a la membrana presináptica en la unión neuromuscular.
   C) llegan al pericarion de la neurona motora por difusión en la médula espinal.
   D) ejercen sus efectos adversos al actuar a nivel central y no periférica.
   E) como la toxina botulínica impide la liberación de acetilcolina de las neurona motoras y se debe a separación de proteínas propias de sinaptosomas o proteínas de membranas propias de la vesícula.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Di Maoi V: Regulation of information passing by synaptic transmission: A short review. Brain Res 2008;1225:26.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes,* 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input. Nature Rev Neurosci 2000;1:181.

Sabatini B, Regehr WG: Timing of synaptic transmission. Annu Rev Physiol 1999;61:521.

Van der Kloot W, Molg J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 1994;74:899.

Wu H, Xiong WC, Mei L: To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. Development 2010;137:1017.

CAPÍTULO

7

Neurotransmisores y neuromoduladores

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Numerar los principales tipos de neurotransmisores.
- Resumir los pasos que intervienen en la biosíntesis, la liberación, la acción y la eliminación en la hendidura sináptica de los principales neurotransmisores.
- Describir los diversos tipos de receptores para aminoácidos, acetilcolina, monoaminas, ATP, opioides, óxido nítrico y canabinoides.
- Identificar los péptidos opioides endógenos, sus receptores y sus funciones.

INTRODUCCIÓN

Las terminaciones nerviosas se han denominado transductores biológicos que convierten la energía eléctrica en energía química. Una observación en 1920 por Otto Loewi, un farmacólogo alemán, sirve de fundamento para el concepto de la neurotransmisión química y fue el motivo por el que se le dio el premio Nobel de fisiología y medicina. Este investigador proporcionó la primera prueba decisiva de que un mensajero químico era liberado por el nervio vago que inerva al corazón para reducir la frecuencia cardiaca. El diseño experimental le surgió en un sueño el domingo de semana santa de ese año. Despertó del sueño, garabateó unas notas que por la mañana eran indescifrables. A la siguiente noche, volvió a tener el sueño y se dirigió a su laboratorio a las 3:00 a.m. para llevar a cabo un experimento simple en un corazón de un sapo. Aisló los corazones de dos sapos, uno con inervación y otro sin inervación. Los dos corazones estaban conectados a cánulas llenas de solución salina. Estimuló el nervio vago del primer corazón y luego transfirió la solución salina del corazón al que no estaba inervado. La frecuencia de sus contracciones disminuyó como si se hubiese estimulado su nervio vago. Loewi designó con el término *vagusstoff* la sustancia química liberada por el nervio vago. No mucho tiempo después, se identificó que era acetilcolina. Loewi también demostró que cuando se estimulaba el nervio simpático del primer corazón su líquido de salida pasaba al segundo corazón, aumentaba la frecuencia de contracción del corazón "donante" como si se hubiesen estimulado sus fibras simpáticas. Estos resultados demostraron que las terminaciones nerviosas liberan sustancias químicas que modifican la función cardiaca en respuesta a la estimulación de su inervación.

TRANSMISIÓN QUÍMICA DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

El proceso de transmisión en una sinapsis química comprende varios pasos comunes sin importar el tipo de mediador químico que intervenga. Los primeros pasos son la síntesis del **neurotransmisor** por lo general en la terminación nerviosa y su almacenamiento en **microvesículas sinápticas**. Esto va seguido de la liberación de la sustancia química hacia la **hendidura sináptica** en respuesta a los impulsos nerviosos. El neurotransmisor secretado puede entonces actuar sobre **receptores** presentes en la membrana de la neurona postsináptica, el órgano efector (p. ej., músculo o glándula) o incluso en la terminación nerviosa presináptica.

Los pasos finales en este proceso llevan a la terminación de las acciones del neurotransmisor y comprenden la difusión para alejarla de la hendidura sináptica, la reabsorción en la terminación nerviosa y la degradación enzimática.

Todos estos procesos, más los fenómenos que ocurren en la neurona postsináptica, son regulados por múltiples factores fisiológicos y pueden modificarse con fármacos. Por tanto, los farmacólogos (en teoría) deben poder producir fármacos que regulen no sólo la actividad motora somática y visceral sino también las emociones, la conducta y todas las demás funciones complejas del cerebro. Algunas sustancias químicas liberadas por las neuronas tienen efectos directos escasos o nulos por sí mismas pero pueden modificar los efectos de los neurotransmisores. A estas sustancias químicas se les llama **neuromoduladores**.

QUÍMICA DE LOS TRANSMISORES

Muchos neurotransmisores y las enzimas que intervienen en su síntesis y catabolismo se han localizado en las terminaciones nerviosas mediante **inmunohistoquímica**, una técnica en la cual se marcan los anticuerpos a una determinada sustancia y se aplican al cerebro y a otros tejidos. Los anticuerpos se unen a la sustancia y luego se determina la ubicación de la sustancia localizando el marcador con el microscopio de luz o el microscopio electrónico. Asimismo, una herramienta útil ha sido la **histoquímica de hibridación *in situ***, que permite localizar mRNA para la síntesis de enzimas o receptores específicos.

Existen dos clases principales de sustancias químicas que hacen las veces de neurotransmisores y neuromoduladores: los transmisores de moléculas pequeñas y los transmisores de moléculas grandes. Los transmisores de molécula pequeña son aminoácidos (p. ej., **glutamato**, **ácido aminobutírico** γ y **glicina**), **acetilcolina**, monoamina (p. ej., **noradrenalina**, **adrenalina**, **dopamina** y **serotonina**) y **trifosfato de adenosina** (**ATP**). Los transmisores de molécula grande son los neuropéptidos como **sustancia P**, **encefalina**, **vasopresina** y otros más. En general, los neuropéptidos tienen la misma ubicación que uno de los neurotransmisores de molécula pequeña (cuadro 7-1). La figura 7-1 muestra la biosíntesis de algunos transmisores de molécula pequeña, frecuentes, que son liberados por neuronas del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico. La figura 7-2 muestra la ubicación de los principales grupos de neuronas que contienen noradrenalina, adrenalina, dopamina y acetilcolina. Estos son algunos de los principales sistemas neuromoduladores centrales.

CUADRO 7-1 Ejemplos de la misma ubicación de transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos

Transmisor de molécula pequeña	Neuropéptido
Glutamato	Sustancia P
GABA	Colecistocinina, encefalina, somatostatina, sustancia P, hormona liberadora de tirotropina
Glicina	Neurotensina
Acetilcolina	Proteína relacionada con el gen de la calcitonina, encefalina, galamina, hormona liberadora de gonadotropina, neurotensina, somatostatina, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo
Dopamina	Colecistocinina, encefalina, neurotensina
Noradrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, somatostatina, vasopresina
Adrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, sustancia P
Serotonina	Colecistocinina, encefalina, neuropéptido Y, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo

RECEPTORES

La acción de un mediador químico sobre su estructura terminal depende más del tipo de receptor sobre el cual actúa que de las propiedades del propio mediador. La clonación y otras técnicas de biología molecular han permitido avances espectaculares en el conocimiento de la estructura y la función de los receptores para los neurotransmisores y otros mensajeros químicos. Los receptores individuales, junto con sus ligandos (las moléculas que se unen a ellos), se describen en los siguientes apartados de este capítulo. Sin embargo, han surgido cinco temas que deben mencionarse en esta exposición inicial.

En primer lugar, en todo ejemplo estudiado con detalle hasta el momento, cada mediador químico tiene el potencial de actuar sobre muchos subtipos de receptores. Por consiguiente, por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores adrenérgicos α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3. Desde luego, esto multiplica los posibles efectos de un determinado ligando y vuelve más selectivos sus efectos en una determinada célula.

En segundo lugar hay receptores en los elementos presinápticos y al mismo tiempo sinápticos para muchos transmisores secretados. Un tipo de receptor presináptico llamado **autorreceptor** suele inhibir la secreción adicional del transmisor y proporciona un control de retroalimentación. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores presinápticos α_2 para inhibir la secreción adicional de noradrenalina. Un segundo tipo de receptor presináptico se llama **heterorreceptor** cuyo ligando es una sustancia química diferente al transmisor liberado por la terminación nerviosa en la cual está ubicado el receptor. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre un heterorreceptor en una terminal nerviosa colinérgica para inhibir la liberación de acetilcolina. En algunos casos, los receptores presinápticos facilitan la liberación de neurotransmisores.

En tercer lugar, aunque existen muchos neurotransmisores y muchos subtipos de receptores para cada ligando, los receptores tienden a agruparse en dos grandes familias por lo que respecta a estructuras y función: **conductos controlados por ligando** (también conocidos como **receptores ionótropos**) y **receptores metabótropos**. En el caso de los receptores ionótropos, un conducto de membrana se abre cuando un ligando se une al receptor; y la activación del conducto por lo general desencadena un incremento breve (de hasta unas décimas de milisegundo) en la conductancia iónica. En consecuencia, estos receptores son importantes para la transmisión sináptica. Los receptores metabótropos son **receptores acoplados a la proteína G** (GPCR, *G protein-coupled receptors*) de 7 dominios transmembrana y la unión de un neurotransmisor a estos receptores inicia la producción de un segundo mensajero que modula los conductos controlados por voltaje en las membranas neuronales. En el cuadro 7-2 se enumeran los receptores de algunos neurotransmisores y neuromoduladores, junto con sus segundos mensajeros principales y, cuando se han documentado, sus efectos netos sobre los conductos iónicos. Cabe hacer notar que este cuadro es una simplificación excesiva. Por ejemplo, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 disminuye las concentraciones intracelulares de cAMP pero hay datos indicativos de que la proteína G activada por los receptores presinápticos adrenérgicos α_2 también actúan directamente sobre los conductos de Ca^{2+} e inhiben la liberación de noradrenalina.

En cuarto lugar, los receptores están concentrados en cúmulos en la membrana postsináptica cerca de las terminaciones de las neuronas que secretan los neurotransmisores que son específicos de

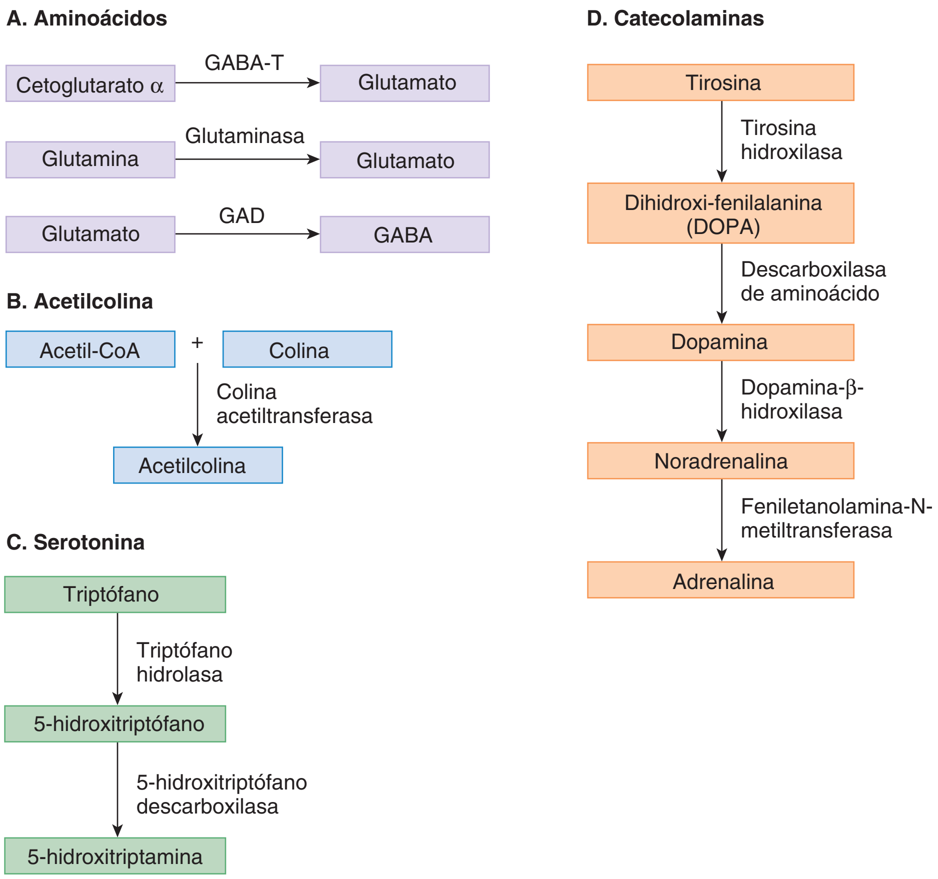

A. Aminoácidos
Cetoglutarato α
GABA-T
Glutamato
Glutamina
Glutaminasa
Glutamato
Glutamato
GAD
GABA
B. Acetilcolina
Acetil-CoA
+
Colina
Colina acetiltransferasa
Acetilcolina
C. Serotonina
Triptófano
Triptófano hidrolasa
5-hidroxitriptófano
5-hidroxitriptófano descarboxilasa
5-hidroxitriptamina
D. Catecolaminas
Tirosina
Tirosina hidroxilasa
Dihidroxi-fenilalanina (DOPA)
Descarboxilasa de aminoácido
Dopamina
Dopamina-β-hidroxilasa
Noradrenalina
Feniletanolamina-N-metiltransferasa
Adrenalina

FIGURA 7-1 **Biosíntesis de algunos neurotransmisores de molécula pequeña comunes. A)** El glutamato es sintetizado en el ciclo de Krebs mediante la conversión de cetoglutarato α en el aminoácido por medio de la enzima transferasa de ácido aminobutírico γ (GABA-T) o en las terminaciones nerviosas mediante la hidrólisis de glutamina por la enzima glutaminasa. GABA se sintetiza por la conversión de glutamato por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD). **B)** La acetilcolina es sintetizada en el citoplasma de una terminación nerviosa de acetil Co-A y la colina por la enzima colina acetiltransferasa. **C)** La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano en un proceso de dos pasos: la hidroxilación enzimática de triptófano en 5-hidroxitriptófano y la descarboxilación enzimática de este producto intermedio para formar 5-hidroxitriptamina (también llamada serotonina). **D)** Las catecolaminas son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina mediante un proceso de múltiples pasos. La tirosina se oxida a dihidroxi-fenilalanina (DOPA) por la enzima tirosina hidroxilasa en el citoplasma de la neurona; DOPA es descarboxilada luego en dopamina. En las neuronas dopaminérgicas el proceso se detiene allí. En las neuronas noradrenérgicas, la dopamina es transportada hacia las vesículas sinápticas donde es convertida en noradrenalina por la dopamina-β-hidroxilasa. En las neuronas que también contienen la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, la noradrenalina es convertida en adrenalina.

ellos. Por lo general se debe a que contienen proteínas fijadoras específicas para los mismos.

En quinto lugar, en respuesta a la exposición prolongada a sus ligandos, la mayor parte de los receptores pierde su reactividad, es decir, experimentan **desensibilización**. Ésta puede ser de dos tipos: **desensibilización homóloga**, con pérdida de la reactividad sólo para el ligando específico y reactividad mantenida de la célula a otros ligandos; y **desensibilización heteróloga**, en la cual la célula también pierde la reactividad a los otros ligandos.

RECAPTACIÓN

Los neurotransmisores son transportados rápidamente desde la hendidura sináptica de nuevo hacia el citoplasma de las neuronas que los secretan a través de un proceso llamado **recaptación**, que conlleva la acción de un transportador de membrana dependiente de Na^+ de gran afinidad. La figura 7-3 ilustra el principio de la recaptación de noradrenalina liberada por un nervio posganglionar simpático. Tras la liberación de noradrenalina hacia la hendidura sináptica, rápidamente es dirigida de nuevo hacia la terminación nerviosa simpática, por un **transportador de noradrenalina** (NET, *norepinephrine transporter*). Una porción de la noradrenalina que vuelve a entrar a la neurona es secuestrada hacia las vesículas sinápticas a través del **transportador de monoamina microvesicular** (VMAT, *vesicular monoamine transporter*). Existen transportadores de membrana y microvesiculares análogos a otros neurotransmisores de molécula pequeña que se liberan en otras sinapsis del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

La recaptación es un factor importante para finalizar la acción de los transmisores y cuando es inhibida, aumentan y se prolongan los efectos del transmisor. Esto tiene consecuencias clínicas. Por ejemplo, varios fármacos antidepresivos eficaces son inhibidores de la recaptación de aminotransmisores, y la cocaína puede inhibir la recaptación de dopamina. La captación de glutamato hacia las neuronas y la glia es importante pues el glutamato es una excitotoxina que puede destruir las células al estimularlas en exceso (Recuadro clínico 7-1). Hay

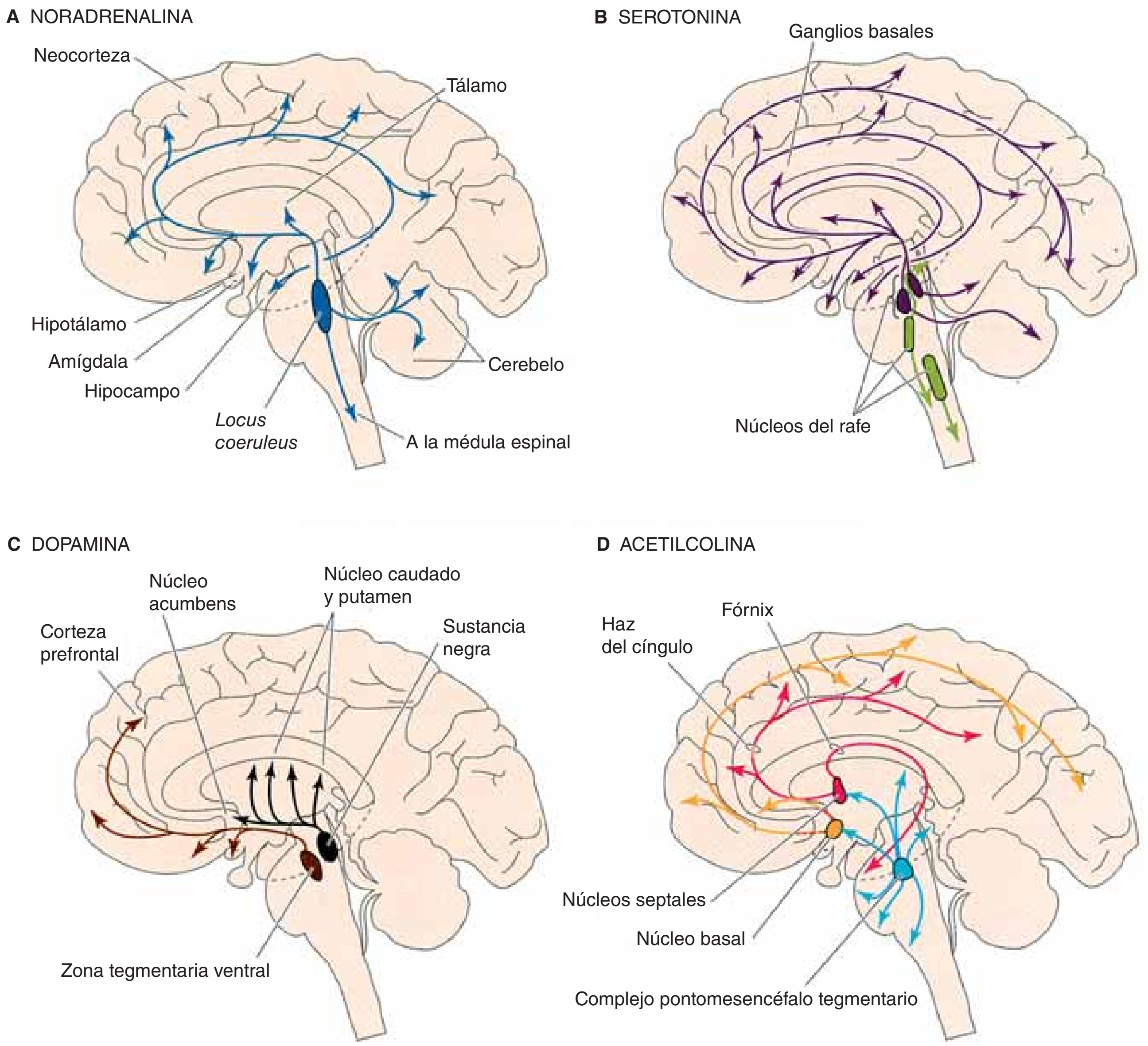

A NORADRENALINA
Neocorteza
Tálamo
Hipotálamo
Amígdala
Hipocampo
Cerebelo
Locus coeruleus
A la médula espinal
B SEROTONINA
Ganglios basales
Núcleos del rafe
C DOPAMINA
Núcleo acumbens
Núcleo caudado y putamen
Corteza prefrontal
Sustancia negra
Zona tegmentaria ventral
D ACETILCOLINA
Fórnix
Haz del cíngulo
Núcleos septales
Núcleo basal
Complejo pontomesencéfalo tegmentario

FIGURA 7-2 Cuatro sistemas de neuromoduladores centrales conectados de manera difusa. A) Neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* inervan la médula espinal, el cerebelo, varios núcleos del hipotálamo, el tálamo, el telencéfalo basal y la neocorteza. **B)** La neurona serotoninérgica en los núcleos del rafe se proyectan al hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal. **C)** Las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se proyectan al cuerpo estriado, y las de la zona tegmentaria ventral del mesencéfalo se proyectan a la corteza prefrontal y al sistema límbico. **D)** Las neuronas colinérgicas en el complejo proencefálico basal se proyectan al hipocampo y la neocorteza y las del complejo colinérgico pontomesencéfalo tegmentario se proyectan al tálamo dorsal y al proencéfalo. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

informes de que durante la isquemia y la anoxia, la pérdida de neuronas aumenta a causa de que se inhibe la recaptación de glutamato.

TRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA

La fisiología sináptica es un campo complejo de expansión rápida que no es pertinente abordar con detalle en este libro. Sin embargo, es apropiado resumir la información en torno a los neurotransmisores principales y sus receptores.

AMINOÁCIDOS EXCITADORES E INHIBIDORES

Glutamato

El **glutamato** es el principal transmisor excitador presente en el cerebro y en la médula espinal y se ha calculado que interviene en 75% de la transmisión de los impulsos excitadores en el sistema nervioso central. Hay dos vías definidas que intervienen en la síntesis de glutamato (fig. 7-1). En una vía, el **cetoglutarato** α producido por el ciclo de Krebs se convierte en glutamato por la enzima **GABA trans-**

CUADRO 7-2 Farmacología de una selección de receptores de algunos neurotransmisores de molécula pequeña

Neurotransmisor	Receptor	Segundo mensajero	Efectos netos en el conducto	Agonistas	Antagonistas
Glutamato	AMPA		$\uparrow Na^+, K^+$	AMPA	CNQX, DNQX
	Kainato		$\uparrow Na^+, K^+$	Kainato	CNQX, DNQX
	NMDA		$\uparrow Na^+, K^+, Ca^{2+}$	NMDA	AP5, AP7
	mGluR$_1$	$\uparrow$cAMP, $\uparrow$IP$_3$, DAG	$\downarrow K^+, \uparrow Ca^{2+}$	DHPG	
	mGluR$_5$	$\uparrow$IP$_3$, DAG	$\downarrow K^+, \uparrow Ca^{2+}$	Quiscualato	
	mGluR$_2$, mGluR$_3$	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+, \downarrow Ca^{2+}$	DCG-IV	
	mGluR$_4$, mGluR$_{6-7}$	$\downarrow$cAMP	$\downarrow Ca^{2+}$	L-AP4	
GABA	GABA$_A$		$\uparrow Cl^-$	Muscimol	Bicuculina, gabazina, picrotoxina
	GABA$_B$	$\uparrow$IP$_3$, DAG	$\uparrow K^+, \downarrow Ca^{2+}$	Baclofeno	Baclofeno
Glicina	Glicina		$\uparrow Cl^-$	Taurina, alanina β	Estricnina
Acetilcolina	N$_M$		$\uparrow Na^+, K^+$	Nicotina	Tubocurarina, trietiyoduro de galamina
	N$_N$		$\uparrow Na^+, K^+$	Nicotina, lobelina	Trimetafán
	M$_1$, M$_3$, M$_5$	$\uparrow$IP$_3$, DAG	$\uparrow Ca^{2+}$	Muscarina, betanecol, oxotremorina (M$_1$)	Atropina, pirenzepina (M$_1$)
	M$_2$, M$_4$	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+$	Muscarina, betanecol (M$_2$)	Atropina, tropicamida (M$_4$)
Noradrenalina	α_1	$\uparrow$IP$_3$, DAG	$\downarrow K^+$	Fenilefrina	Prazocina, tamsulosina
	α_2	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+, \downarrow Ca^{2+}$	Clonidina	Yohimbina
	β_1	$\uparrow$cAMP	$\downarrow K^+$	Isoproterenol, dobutamina	Atenolol, esmolol
	β_2	$\uparrow$cAMP		Albuterol	Butoxamina
Serotonina	5HT$_{1A}$	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+$	8-OH-DPAT	Metergolina, espiperona
	5HT$_{1B}$	$\downarrow$cAMP		Sumatriptán	
	5HT$_{1D}$	$\downarrow$cAMP	$\downarrow K^+$	Sumatriptán	
	5HT$_{2A}$	$\uparrow$IP$_3$, DAG	$\downarrow K^+$	Dobutamina	Ketanserina
	5HT$_{2C}$	$\uparrow$IP$_3$, DAG		α-metil-5-HT	
	5HT$_3$		$\uparrow Na^+$	α-metil-5-HT	Ondansetrón
	5HT$_4$	$\uparrow$cAMP	$\downarrow K^+$	5-metoxitriptamina	

8-OH-DPAT, 8-hidroxi-N, N-dipropil-2-aminotetralina; AMPA, α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato; DAG, diacilglicerol; DCG-IV, 2-(2,3-dicarboxiciclopropil) glicina; DHPG, 3,5-dihidroxifenilglicina; IP$_3$, inositol trifosfato; L-AP4, 2-amino-4-fosfonobutirato; NMDA, *N*-metil D-aspartato.

aminasa (**GABA-T**). En la segunda vía, el glutamato es liberasdo por la terminación nerviosa hacia la hendidura sináptica mediante una exocitosis dependiente de Ca^{2+} y transportado a través de un **transportador de recaptación de glutamato** hacia la glia, donde es convertido en **glutamina** por la enzima **glutamina sintetasa** (fig. 7-4). La glutamina luego se difunde de nuevo hacia la terminación nerviosa donde se vuelve a hidrolizar a glutamato bajo la acción de la enzima **glutaminasa**. Además de la captación del glutamato liberado hacia la glia, los transportadores de membrana también regresan glutamato directamente hacia la terminación nerviosa. En las neuronas glutamatérgicas, el glutamato se concentra bastante en las microvesículas sinápticas, esto gracias a un **transportador de glutamato microvesicular**.

Receptores de glutamato

El glutamato actúa sobre los receptores ionótropos y metabótropos en el sistema nervioso central (fig. 7-4). Existen tres subtipos de receptores de glutamato ionótropos, cada uno de los cuales recibe el nombre de su agonista relativamente específico. Éstos son: **recepto-**

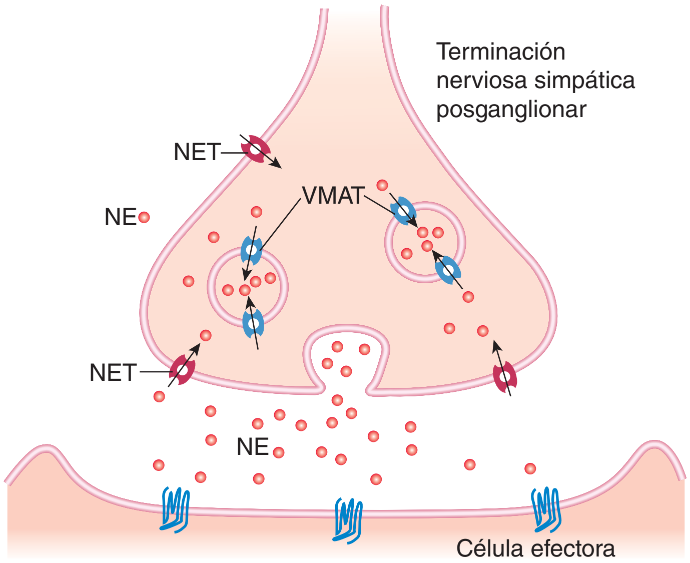


FIGURA 7-3 Destino de las monoaminas secretadas en las uniones sinápticas. En cada neurona secretora de monoaminas, la monoamina se sintetiza en el citoplasma y su concentración en los gránulos secretorios se mantienen gracias a los dos transportadores de monoaminas microvesiculares (VMAT). La monoamina es secretada mediante exocitosis de los gránulos y actúa sobre receptores acoplados a las proteínas G. En este ejemplo, la monoamina es la noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos. Muchos de estos receptores son postsinápticos, pero algunos son presinápticos y algunos están situados en la glia. Además, hay una reabsorción considerable de la monoamina hacia el citoplasma de la terminal presináptica por medio de un transportador de monoamina, en este caso el transportador de noradrenalina (NET). (Modificada con autorización de Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009.)

res de **AMPA** (α-*amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato*), de **kainato** (el kainato es un ácido que se aísla de las algas) y de **NMDA** (*N*-metil-D-aspartato). En el cuadro 7-2 se resumen algunas de las principales propiedades de estos receptores. Los receptores de glutamato ionótropos son tetrámeros que constan de diferentes subunidades cuyos dominios helicoidales abarcan tres tantos las membranas y una secuencia breve que forma el poro del canal. Se han identificado cuatro subunidades de AMPA (GluR1 – GluR4), cinco de kainato (GluR5 – GluR7, KA1, KA2), y seis de NMDA (NR1, NR2A – NR2D) y cada una es codificada por un gen diferente.

La liberación de glutamato y su unión a receptores de AMPA o kainato permite principalmente la entrada de Na^+ y la salida de K^+, lo que contribuye a las respuestas postsinápticas excitadoras rápidas (EPSP, *excitatory postsynaptic responses*). La mayor parte de los receptores de AMPA tienen escasa permeabilidad al Ca^{2+}, pero la falta de algunas subunidades en el complejo del receptor en algunos lugares permite la entrada de Ca^{2+}, lo cual puede contribuir al efecto excitotóxico del glutamato (Recuadro clínico 7-1).

La activación del receptor de NMDA permite la entrada de cantidades relativamente grandes de Ca^{2+} junto con Na^+. Cuando el glutamato se acumula en cantidades excesivas en la hendidura sináptica, la entrada de Ca^{2+} provocada por el receptor de NMDA hacia las neuronas constituye la principal base de las acciones excitotóxicas del glutamato. El receptor de NMDA es peculiar en varios aspectos (fig. 7-5). En primer lugar, la glicina facilita su función al unirse al receptor. De hecho, la unión a glicina es esencial para que el receptor responda al glutamato. En segundo lugar, cuando el glutamato se une al receptor de NMDA, se abre, pero cuando los potenciales de membrana son normales, el conducto es bloqueado por el Mg^{2+} extracelular. Este bloqueo se elimina sólo cuando la neurona que

RECUADRO CLÍNICO 7-1

Excitotoxinas

El **glutamato** suele ser eliminado del líquido extracelular del cerebro por sistemas de captación dependientes de Na^+ presentes en las neuronas y la glia, manteniéndose sólo concentraciones micromolares de la sustancia química en el líquido extracelular pese a las concentraciones milimolares que se encuentran en el interior de las neuronas. Sin embargo, ocurren concentraciones excesivas de glutamato en respuesta a isquemia, anoxia, hipoglucemia o traumatismo. El glutamato y algunos de sus agonistas sintéticos son singulares en que cuando actúan sobre los cuerpos celulares de las neuronas, pueden producir tanta entrada de Ca^{2+} que las neuronas mueren. Este es el motivo por el cual se utiliza la microinyección de estas **excitotoxinas** en su investigación para producir lesiones definidas que destruyen cuerpos celulares neuronales sin afectar a los axones circunvecinos. Se están acumulando pruebas de que las excitotoxinas tienen una función importante en la lesión cerebral producida por una **apoplejía**. Cuando se obstruye una arteria cerebral, las células de la zona gravemente isquémica mueren. Las células circundantes parcialmente isquémicas pueden sobrevivir pero pierden su capacidad para mantener el gradiente de Na^+ transmembrana. Las concentraciones altas de Na^+ intracelular impiden la capacidad de los **astrocitos** para retirar el glutamato del líquido extracelular del cerebro. Por tanto, se acumula éste al grado en que ocurre daño excitotóxico y muerte celular en la **penumbra**, la región que rodea una zona completamente infartada. Además, la activación excesiva del receptor de glutamato puede contribuir a la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas como son la **esclerosis lateral amiotrófica (ALS)**, la **enfermedad de Parkinson** y la **enfermedad de Alzheimer**.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El **riluzol** es un bloqueador de conducto controlado por voltaje que puede antagonizar a los receptores de NMDA. Se ha demostrado que lentifica el avance de la alteración y mejora de manera moderada la esperanza de vida de los pacientes con ALS. Otro antagonista de receptor de NMDA, la **memantina**, se ha utilizado para ralentizar la disfunción progresiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Un tercer antagonista de receptor de NMDA, la **amantadina**, junto con la **levodopa**, ha mostrado que mejora la función de pacientes con enfermedad de Parkinson.

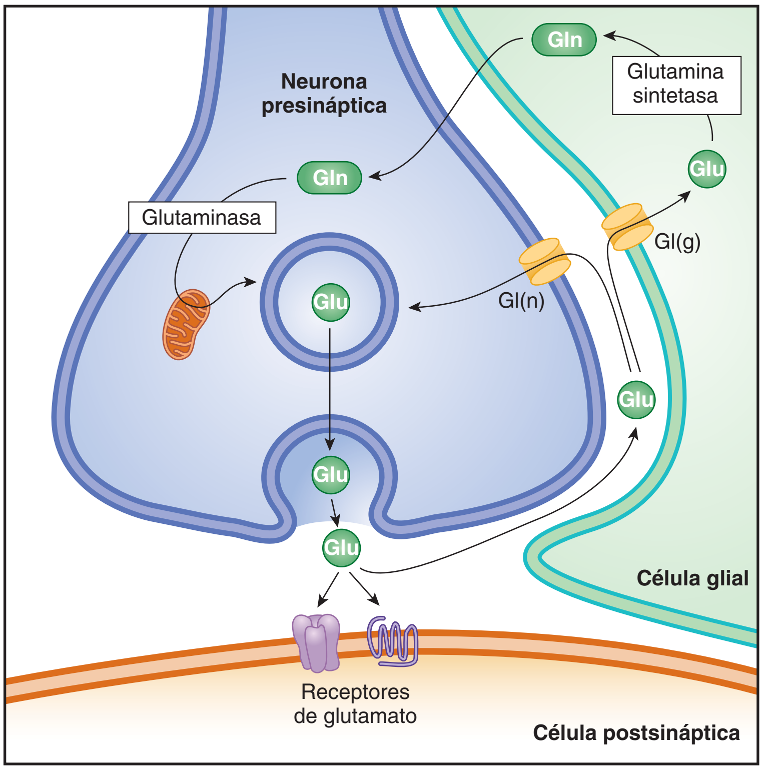


FIGURA 7-4 Fenómenos bioquímicos que ocurren en la sinapsis glutamatérgica. El glutamato (Glu) es liberado hacia la hendidura sináptica mediante exocitosis dependiente de Ca^{2+}. El Glu liberado puede actuar sobre los receptores ionótropos y acoplados a la proteína G en la neurona postsináptica. La transmisión sináptica es terminada por el transporte activo de Glu por medio de transportadores de glutamato dependientes de Na^{+} situados en las membranas de la terminación presináptica [Gt(n)] y glia [Gt(g)]. En la glia, el Glu es convertido en glutamina (Gln) por la enzima glutamina sintetasa; la Gln se difunde luego hacia la terminación nerviosa donde es hidrolizada de nuevo a Glu por la enzima glutaminasa. En la terminación nerviosa, el Glu se concentra en alto grado en microvesículas sinápticas por la acción de un transportador de glutamato microvesicular.

contiene el receptor se despolariza parcialmente por la activación de los receptores de AMPA y kainato adyacentes. En tercer lugar, el potencial postsináptico excitador provocado por la activación de receptores de NMDA es más lento que el desencadenado por la activación de los receptores de AMPA y de kainato.

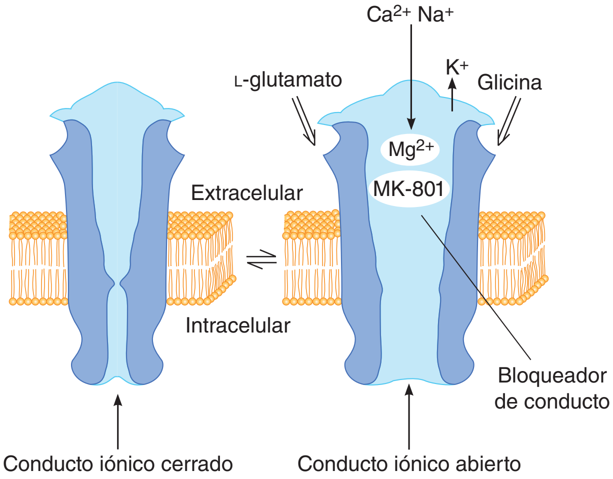


FIGURA 7-5 Representación esquemática del receptor de NMDA. Cuando la glicina y el glutamato se unen al receptor, se abre el conducto iónico cerrado (izquierda), pero en el potencial de membrana en reposo, el conducto es bloqueado por Mg^{2+} (derecha). Este bloqueo se elimina si la despolarización parcial es producida por otros impulsos que llegan a la neurona que contiene el receptor, y Ca^{2+} y Na^{+} entran en la neurona. El bloqueo también puede ser producido por el fármaco maleato de dizocilpina (MK-801).

Básicamente todas las neuronas del sistema nervioso central tienen receptores tanto de AMPA como de NMDA. Los receptores de kainato están situados en las terminaciones nerviosas presinápticas que secretan GABA y en varios lugares postsinápticos, muy notablemente en el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal. Los receptores de kainato y AMPA se localizan en la glia lo mismo que en las neuronas, pero los receptores de NMDA sólo están en las neuronas. La concentración de receptores de NMDA en el hipocampo es considerable y el bloqueo de estos receptores evita la **potenciación a largo plazo**, una facilitación prolongada de la transmisión en las vías neurales tras un breve periodo de estimulación de gran frecuencia. Por consiguiente, estos receptores bien pueden intervenir en la memoria y el aprendizaje (véase cap. 15).

La activación de los receptores de glutamato metabótropos (mGluR) conduce a un aumento del inositol 1,4,5-trifosfato (IP$_3$) y el diacilglicerol (DAG) intracelulares o a una disminución de las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) (cuadro 7-2). Se conocen ocho subtipos de mGLuR. Estos receptores están situados en lugares presinápticos (mGluR$_{2\text{-}4,\ 6\text{-}8}$) y postsinápticos (mGluR$_{1,\ 5}$) y tienen una amplia distribución en el cerebro. Al parecer intervienen en la producción de la **plasticidad sináptica**, sobre todo en el hipocampo y el cerebelo. La activación de los autorreceptores de mGluR presinápticos en las neuronas del hipocampo limita la liberación de glutamato por estas neuronas. El bloqueo génico de mGluR1 produce incoordinación motriz grave y disfunciones del aprendizaje espacial.

Una característica de una sinapsis excitadora es la presentación de una zona engrosada llamada **densidad postsináptica** (**PSD**, *postsynaptic density*) en la membrana de la neurona postsináptica. Ésta es una estructura compleja que contiene receptores de glutamato ionótropos y proteínas de señalización, de andamiaje y citoesqueléticas. Las mGluR están situadas adyacentes a la densidad postsináptica.

Farmacología de las sinapsis glutamatérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunas de las propiedades farmacológicas de diversos tipos de receptores de glutamato, ejemplos de los agonistas que se unen a estos receptores y algunos de los antagonistas que impiden la activación de los receptores. Las aplicaciones clínicas de los fármacos que modulan la transmisión glutamatérgica aún se encuentran en investigación. Esto se debe a que la función del glutamato como neurotransmisor se descubrió mucho después que la de la mayor parte de los demás transmisores de molécula pequeña. No se identificó como neurotransmisor hasta la década de 1970, más de 50 años después del descubrimiento de la neurotransmisión química. Un campo de investigación de fármacos es la administración subaracnoidea o extradural de antagonistas de receptor NMDA para el tratamiento del dolor crónico.

GABA

El GABA es el mediador inhibidor principal presente en el encéfalo y media la inhibición presináptica y postsináptica. El GABA, que existe como aminobutirato β en los líquidos corporales, se forma mediante la descarboxilación de glutamato (fig. 7-1) bajo la acción de la enzima **glutamato descarboxilasa** (**GAD**, *glutamate decarboxylase*) que se halla en las terminaciones nerviosas de muchas zonas del cerebro. El GABA se metaboliza principalmente por la transaminación a semialdehído succínico y luego a succinato en el ciclo del ácido cítrico. **GABA-T** es la enzima que cataliza la transaminación. Además, hay una recaptación activa de GABA a través del transportador de GABA. Un **transportador de GABA microvesicular** (**VGAT**, *vesicular GABA transporter*) transporta GABA y glicina hacia las microvesículas secretadas.

Receptores de GABA

Se han identificado tres subtipos de receptores de GABA: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$ (cuadro 7-2). Los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ tienen una amplia distribución en el SNC, en tanto que en los vertebrados adultos se encuentran receptores $GABA_C$ de forma casi exclusiva en la retina. Los receptores $GABA_A$ y $GABA_C$ son receptores ionótropos que permiten la entrada de Cl^- hacia las neuronas (fig. 7-6). Los receptores de $GABA_B$ son GPCR metabótropos que aumentan la conductancia en los conductos de K^+, inhiben la adenilil ciclasa e inhiben la afluencia de Ca^{2+}. Los incrementos de la entrada de Cl^- y salida de K^+ y las disminuciones de la entrada de Ca^{2+} hiperpolarizan las neuronas, produciendo una respuesta postsináptica inhibidora (IPSP, *inhibitory postsynaptic*) rápida.

Los receptores $GABA_A$ son pentámeros constituidos por diversas combinaciones de seis subunidades α, cuatro β, cuatro γ, una δ y una ε. Esto le confiere propiedades considerablemente diferentes de un lugar a otro. Sin embargo, la mayor parte de los receptores $GABA_A$ sinápticos tienen dos subunidades α, dos β y una γ (fig. 7-6). Los receptores $GABA_A$ en las dendritas, los axones o los somas a menudo contienen subunidades δ y ε en lugar de la subunidad γ. Los receptores $GABA_C$ son relativamente simples por cuanto constituyen pentámeros de tres subunidades P con diversas combinaciones.

Hay una estimulación crónica de bajo nivel de los receptores $GABA_A$ en el sistema nervioso central que es facilitada por el GABA en el líquido intersticial. Esta estimulación de fondo reduce el "ruido" causado por la descarga incidental de los miles de millones de unidades neurales y mejora considerablemente la tasa señal/ruido en el cerebro.

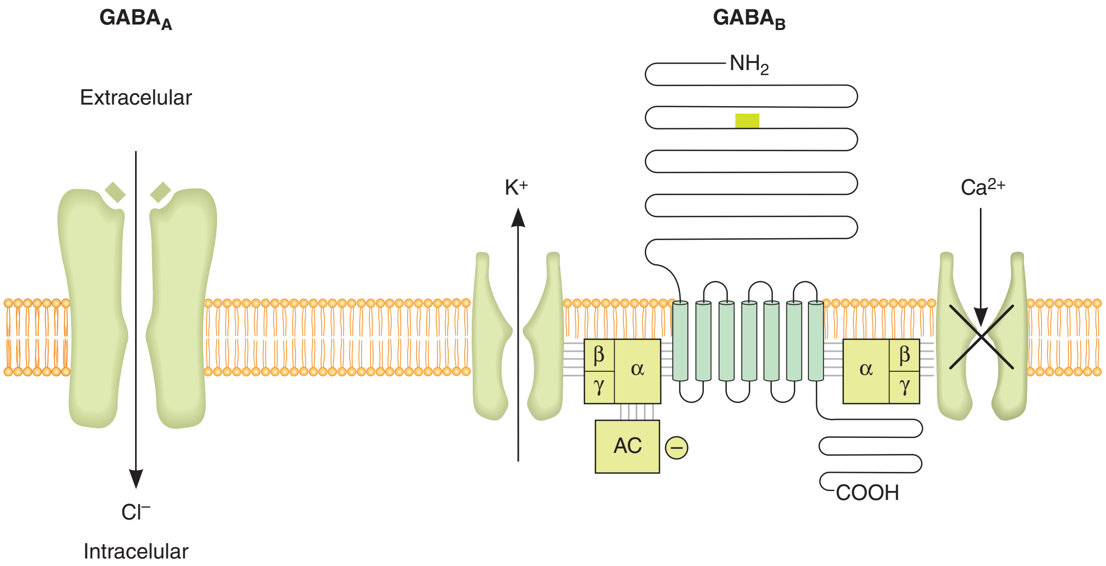


FIGURA 7-6 Esquema de receptores $GABA_A$ y $GABA_B$, que muestra sus principales acciones. Dos moléculas de GABA (*cuadros*) se unen al receptor $GABA_A$ para permitir la entrada de Cl^-. Una molécula de GABA se une al receptor $GABA_B$, el cual se acopla a la subunidad α de la proteína G. G_i inhibe a la adenilil ciclasa (AC) para abrir un conducto de K^+; G_o retrasa la abertura de un conducto de Ca^{2+}. (Reproducida con autorización de Bowery NG, Brown DA: The cloning of $GABA_B$ receptors. Nature 1997;386:223.)

Farmacología de las sinapsis gabaérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunas de las propiedades farmacológicas de los receptores GABA, incluidos ejemplos de agonistas que se unen a receptores y algunos de los antagonistas que evitan la activación de estos receptores. El incremento de la conductancia de Cl$^-$ producida por los receptores GABA$_A$ es potencializado por las **benzodiazepinas** (p. ej., diazepam). Por consiguiente, son ejemplos de neuromoduladores. Tales fármacos tienen una notable actividad antiansiedad y también son relajantes musculares eficaces, anticonvulsivos y sedantes. Las benzodiazepinas se unen a subunidades α de los receptores GABA$_A$. Los **barbitúricos** como el **fenobarbital** son anticonvulsivos eficaces porque favorecen la inhibición mediada por el receptor GABA$_A$ y también suprimen la excitación mediada por el receptor AMPA. Las acciones anestésicas de los barbitúricos (**tiopental**, **pentobarbital** y **metohexital**) se deben a sus efectos como agonistas en los receptores GABA$_A$ y también a que neuromodulan la transmisión del GABA. La variación regional de las acciones del anestésico en el cerebro al parecer es paralela a la variación y los subtipos de receptores GABA$_A$. Otros anestésicos inhalados no actúan incrementando la actividad del receptor GABA; más bien, inhiben a los receptores de NMDA y AMPA.

Glicina

La glicina tiene efectos tanto excitadores como inhibidores en el SNC. Cuando se une a los receptores de NMDA, los sensibiliza más a las acciones del glutamato. La glicina puede derramarse sobre las uniones sinápticas hacia el líquido intersticial y en la médula espinal; por ejemplo, puede facilitar la transmisión del dolor por los receptores de NMDA en el asta dorsal. Sin embargo, también interviene parcialmente en la inhibición directa, sobre todo en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Al igual que el GABA, actúa aumentando la conductancia de Cl$^-$. Su acción es antagonizada por la estricnina. El cuadro clínico de las convulsiones y la hiperactividad muscular producida por la estricnina resaltan la importancia de la inhibición postsináptica en la función neural normal. El receptor de glicina que interviene en la inhibición es un conducto de Cl$^-$. Es un pentámero constituido por: la subunidad α fijadora de ligando y la subunidad β estructural. Hay tres clases de neuronas que intervienen en la inhibición directa en la médula espinal: neuronas que secretan glicina, neuronas que secretan GABA y las que secretan ambos. Las neuronas que secretan sólo glicina tienen el transportador de glicina GLYT2, las que secretan sólo GABA tienen GAD, y las que secretan glicina y GABA tienen los dos. Este tercer tipo de neurona tiene especial interés pues las neuronas parecen tener glicina y GABA en las mismas vesículas.

Acetilcolina

La acetilcolina es el transmisor presente en la unión neuromuscular, en los ganglios autonómicos y en las uniones de nervio parasimpático-órgano terminal posganglionares así como algunas uniones nervio simpático-órgano terminal posganglionares (véase cap. 13). De hecho, la acetilcolina es el transmisor liberado por todas las neuronas que salen del SNC (pares craneales, neuronas motoras y neuronas preganglionares). La acetilcolina también se encuentra en el complejo proencefálico basal (núcleos septales y núcleo basal), que se proyecta hacia el hipocampo y la neocorteza, así como el complejo colinérgico pontomesencefálico, que se proyecta hacia el tálamo dorsal y el proencéfalo (fig. 7-2). Estos sistemas intervienen en la regulación de los estados de sueño y vigilia, aprendizaje y memoria (véanse caps. 14 y 15).

La acetilcolina en su mayor parte está concentrada en pequeñas microvesículas sinápticas claras con altas concentraciones en las terminales de las **neuronas colinérgicas**. Se sintetiza en la terminal nerviosa a partir de colina y acetil-CoA por la acción de la enzima **colina acetiltransferasa** (**ChAT**, *choline acetyltransferase*) (figs. 7-1 y 7-7).

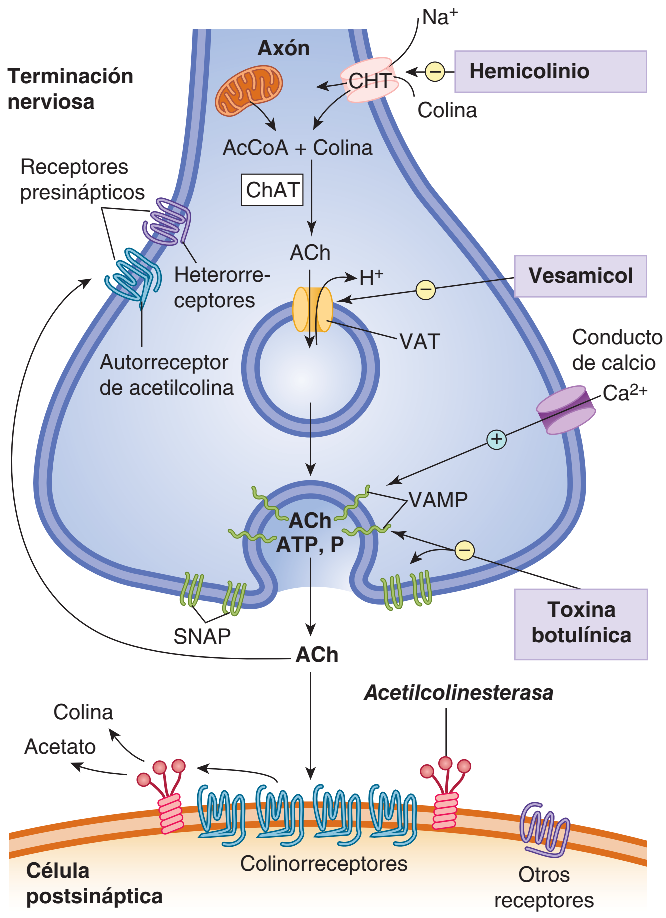


FIGURA 7-7 Fenómenos bioquímicos en una sinapsis colinérgica. La colina es transportada hacia la terminación nerviosa presináptica por un transportador de colina dependiente de Na$^+$ (CHT), el cual puede ser bloqueado por el fármaco hemicolinio. La acetilcolina (ACh) se sintetiza a partir de colina y acetil Co-A (AcCoA) por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) en el citoplasma. La ACh es transportada luego desde el citoplasma hasta las vesículas por el transportador asociado a microvesículas (VAT) junto con péptidos (P) y trifosfato de adenosina (ATP). Este paso puede ser bloqueado por el fármaco vesamicol. La ACh es liberada en la terminación nerviosa cuando se abren los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2+}, que conduce a la fusión de las vesículas con la membrana de superficie y la expulsión de ACh y cotransmisores hacia la hendidura sináptica. En este proceso participan proteínas relacionadas con el sinaptosoma (SNAP) y proteínas de membrana relacionadas con microvesículas (VAMP) y puede evitarse con el fármaco toxina botulínica. La ACh liberada puede actuar sobre los receptores muscarínicos acoplados a proteína G en el sitio postsináptico (p. ej., músculo liso) o en los receptores ionótropos nicotínicos en los ganglios autónomos o en la placa terminal del músculo estriado (no se muestra). En la unión sináptica, la ACh es metabolizada rápidamente con la enzima acetilcolinesterasa. Los autorreceptores y los heterorreceptores en la terminación nerviosa presináptica modulan la liberación de neurotransmisor.

La colina utilizada en la síntesis de acetilcolina es transportada desde el espacio extracelular hasta la terminación nerviosa a través de un **transportador de colina** (**CHT**, *choline transporter*) dependiente de Na$^+$. Después de su síntesis, la acetilcolina es transportada desde el citoplasma hasta las vesículas mediante un **transportador asociado a microvesícula** (**VAT**, *vesicle-associated transporter*). La acetilcolina es liberada cuando un impulso nervioso desencadena la entrada de Ca^{2+} hacia la terminación nerviosa.

La acetilcolina se debe eliminar rápidamente de la sinapsis para que ocurra la repolarización. La eliminación ocurre por medio de la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, una reacción catalizada por la enzima **acetilcolinesterasa** en la hendidura sináptica. Esta enzima también se denomina **colinesterasa verdadera** o **específica**. Su máxima afinidad es por la acetilcolina, pero también hidroliza otros ésteres de colina. Las moléculas de acetilcolinesterasa se agrupan en la membrana postsináptica de las sinapsis colinérgicas. La hidrólisis de la acetilcolina por esta enzima es tan rápida que explica los cambios observados en la conductancia de Na$^+$ y la actividad eléctrica que ocurre durante la transmisión sináptica. Existen diversas colinesterasas en el organismo no específicas de la acetilcolina. Una ubicada en el plasma puede hidrolizar acetilcolina pero tiene propiedades diferentes a las de la acetilcolinesterasa. Se denomina **seudocolinesterasa**. La fracción plasmática en parte está sujeta a control endocrino y es afectada por variaciones de la función hepática.

Receptores de acetilcolina

Los receptores de acetilcolina se dividen en dos tipos principales con base en sus propiedades farmacológicas. La muscarina, que es el alcaloide que interviene en la toxicidad de las heces de sapo, semeja la acción estimuladora de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas. Estas acciones de la acetilcolina se denominan **acciones muscarínicas** y los receptores que intervienen son **receptores colinérgicos muscarínicos**. En los ganglios simpáticos y el músculo estriado, la nicotina semeja las acciones estimuladoras de la acetilcolina. Tales acciones se designan como **acciones nicotínicas** y los receptores que intervienen son los **receptores colinérgicos nicotínicos**. Los receptores nicotínicos se subdividen en los que se encuentran en el músculo en la unión neuromuscular (N$_M$) y los que se encuentran en el SNC y los ganglios autonómicos (N$_N$). Tanto los receptores de acetilcolina muscarínicos como los nicotínicos también se ubican en el cerebro.

Los receptores de acetilcolina nicotínicos son miembros de una superfamilia de conductos iónicos controlados por ligando (receptores ionótropos) que también incluyen a los receptores GABA$_A$ y de glicina así como a algunos de los receptores de glutamato. Cada receptor colinérgico nicotínico está constituido por cinco subunidades que forman un conducto central, el cual cuando se activa el receptor, permite el paso de Na$^+$ y otros cationes. Las cinco subunidades se derivan de varios tipos designados como α, β, γ, δ y ε que son codificados cada uno por diferentes genes. El receptor N$_M$ consta de dos subunidades α, una β, una δ y una γ o bien una ε **(fig. 7-8)**. Los receptores N$_N$ sólo contienen subunidades α y β. Cada subunidad α tiene un lugar de fijación para la acetilcolina y la unión de una molécula de acetilcolina a cada una de ellas desencadena un cambio en la configuración de la proteína de manera que el conducto se abre. Esto aumenta la conductancia de Na$^+$ y la entrada resultante de Na$^+$ produce un potencial despolarizante. Una característica prominente de los receptores colinérgicos nicotínicos que se encuentran en las neuronas es su gran permeabilidad al Ca^{2+}. Muchos de los receptores colinérgicos nicotínicos que están en el encéfalo tienen una ubicación presináptica en axones terminales de axones que secretan glutamato y facilitan la liberación de ese transmisor.

Existen cinco tipos de receptores colinérgicos muscarínicos (M$_1$-M$_5$), que son codificados por cinco genes diferentes. Éstos son receptores metabótropos que se acoplan a través de las proteínas G a

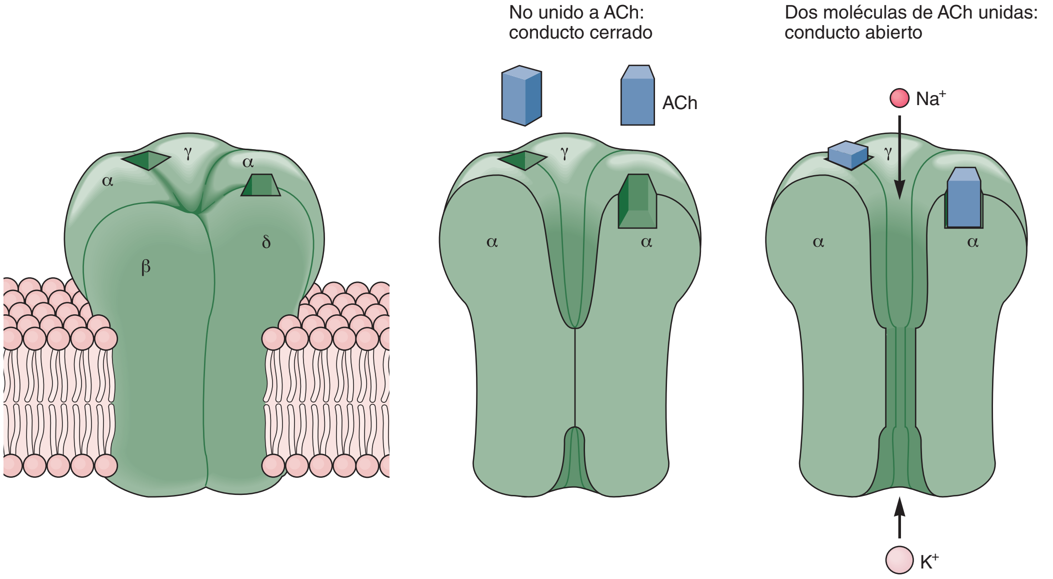


FIGURA 7-8 Modelo tridimensional del conducto iónico nicotínico controlado por acetilcolina. El complejo receptor-conducto consta de cinco subunidades, todas las cuales contribuyen a formar el poro. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a porciones de las subunidades α expuestas a la superficie de membrana, el complejo receptor-conducto modifica su configuración. Esto abre el poro en la porción del conducto que está embebida en la bicapa lipídica y tanto K$^+$ como Na$^+$ fluyen por el conducto abierto a través de su gradiente electroquímico. (De Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

la adenilil ciclasa, los conductos de K^+ o la fosfolipasa C (cuadro 7-2). Los receptores M_1, M_4 y M_5 están situados en el sistema nervioso central; los receptores M_2 están en el corazón y los M_3 en las glándulas y el músculo liso. Los receptores M_1 también están situados en los ganglios autonómicos donde modulan la neurotransmisión.

Farmacología de las sinapsis colinérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas principales que se unen a los receptores colinérgicos y algunos de los antagonistas de receptores colinérgicos. La figura 7-7 también muestra el lugar de acción de diversos fármacos que modifican la transmisión colinérgica. Por ejemplo, el **hemicolinio** bloquea el transportador de colina que desplaza a la colina hacia la terminación nerviosa, en tanto que el **vesamicol** bloquea al VAT que desplaza a la acetilcolina hacia la vesícula sináptica. Asimismo, la **toxina botulínica** impide la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa.

MONOAMINAS

Noradrenalina y adrenalina

El transmisor químico presente en casi todas las terminaciones posganglionares simpáticas es la noradrenalina. Se almacena en los botones sinápticos de las neuronas que las secretan en pequeñas microvesículas características que tienen un centro denso (vesículas granulosas). La noradrenalina y su metil derivado, la adrenalina, también se secretan por la médula suprarrenal (véase cap. 20), pero esta última no es un mediador en las terminaciones simpáticas posganglionares. Como se señaló en el capítulo 6, cada neurona posganglionar simpática tiene múltiples varicosidades a lo largo de su trayecto y al parecer cada una de éstas es un lugar donde se secreta noradrenalina.

De la misma manera, el cerebro contiene neuronas que secretan noradrenalina y adrenalina. Las secretoras de noradrenalina se designan apropiadamente **neuronas noradrenérgicas**, aunque también se aplica el término **neuronas adrenérgicas**. Sin embargo, este último término debe reservarse para las neuronas secretoras de adrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen noradrenalina están situados en el *locus coeruleus* y otros núcleos bulbares y protuberanciales (fig. 7-2). Desde el *locus coeruleus*, los axones de las neuronas noradrenérgicas descienden hacia la médula espinal, entran en el cerebelo y ascienden para inervar los núcleos paraventricular, supraóptico y periventricular del hipotálamo, el tálamo, el telencéfalo basal y toda la neocorteza. La acción de la noradrenalina en estas regiones es principalmente como un neuromodulador.

Biosíntesis y liberación de catecolaminas

Las principales **catecolaminas** que se encuentran en el organismo (noradrenalina, adrenalina y dopamina) se forman por la hidroxilación y la descarboxilación del aminoácido tirosina (figs. 7-1 y 7-9). Una parte de la tirosina se forma a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte es de origen alimentario. La **fenilalanina hidroxilasa** se ubica principalmente en el hígado **(Recuadro clínico 7-2)**. La tirosina es transportada hacia las neuronas secretoras de catecolamina a través de un transportador dependiente de Na^+. Se convierte en dihidroxifenilalanina (DOPA) y luego en dopamina en el citoplasma de las células por la acción de la **tirosina hidroxilasa** y la **dopa descarboxilasa**, respectivamente. La descarboxilasa también se llama **descarboxilasa de aminoácido**. El paso que limita la velocidad de la síntesis de catecolamina es la conversión de la tirosina en DOPA. La tirosina hidroxilasa está sujeta a inhibición retroalimentaria por la dopamina y la noradrenalina y de esta manera proporciona un control interno del proceso sintético.

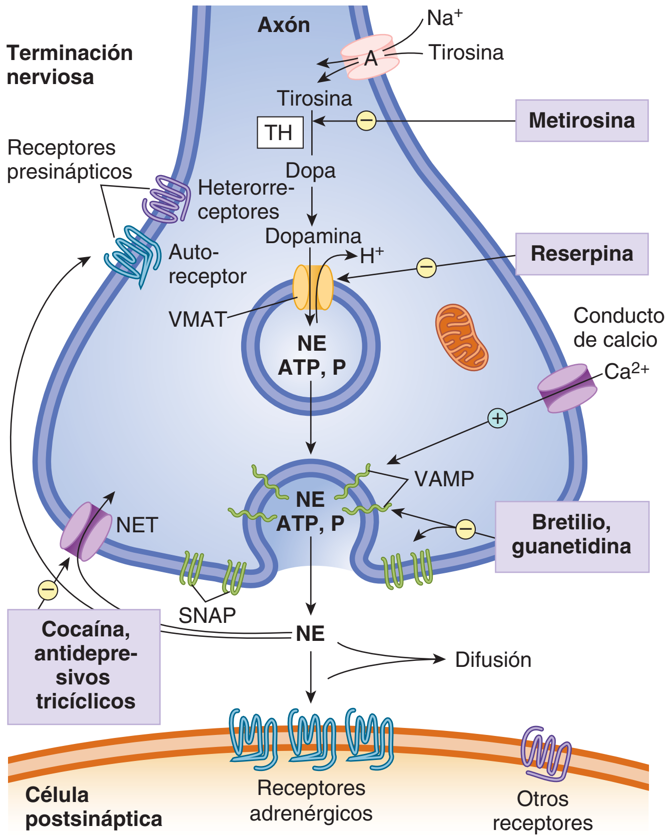


FIGURA 7-9 Fenómenos bioquímicos que ocurren en la sinapsis noradrenérgica. La tirosina (Tir) se transporta hacia la terminación nerviosa noradrenérgica por un transportador dependiente de Na^+ (A). En la figura 7-1 se describen los pasos que intervienen en la conversión de Tir en dopamina y de dopamina en noradrenalina (NE). La dopamina es transportada desde el citoplasma hasta la microvesícula por el transportador de monoamina microvesicular (VMAT), el cual puede ser bloqueado por el fármaco reserpina. La noradrenalina y otras aminas también pueden ser transportadas por el VMAT. La dopamina es convertida en noradrenalina en la vesícula. Un potencial de acción abre los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje y permite la entrada de Ca^{2+} y luego las microvesiculas se fusionan con la membrana de superficie para desencadenar la expulsión de noradrenalina junto con péptidos (P) y trifosfato de adenosina (ATP). En este proceso participan las proteínas asociadas a sinaptosoma (SNAP) y las proteínas de membrana asociadas a microvesículas (VAMP); puede ser bloqueado por fármacos como la guanetidina y el bretilio. La NE liberada hacia la terminación nerviosa puede actuar sobre los receptores acoplados a proteína G en la neurona postsináptica o en el órgano neuroefector (p. ej., vasos sanguíneos). La noradrenalina también se puede difundir fuera de la hendidura o ser transportada de nuevo hacia la terminación nerviosa por el transportador de noradrenalina (NET). El NET puede ser bloqueado por la cocaína y los antidepresores tricíclicos. Los autorreceptores y los heterorreceptores en la terminación nerviosa presináptica modulan la liberación del neurotransmisor.

RECUADRO CLÍNICO 7-2

Fenilcetonuria

La **fenilcetonuria** (PKU, *phenylketonuria*) es un ejemplo de una metabolopatía congénita. La PKU se caracteriza por una deficiencia mental grave y la acumulación de grandes cantidades de **fenilalanina** en sangre, tejidos y orina así como sus derivados de cetoácido. Por lo general se debe a una disminución de la función a consecuencia de mutación del gen de la **fenilalanina hidroxilasa**. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. Las catecolaminas se forman todavía a partir de la tirosina y la alteración cognitiva en gran parte se debe a la acumulación de fenilalanina y sus derivados en la sangre. El trastorno también puede deberse a **deficiencia de tetrahidrobiopterina** (**BH4**). Dado que la BH4 es un cofactor para la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa, así como la fenilalanina hidroxilasa, los casos de PKU por deficiencia de tetrahidrobiopterina tienen deficiencias de catecolaminas y serotonina además de hiperfenilalaninemia. Éstos producen hipoxia, inactividad y problemas del desarrollo. La BH4 también es esencial para la síntesis de óxido nítrico (NO) por la óxido nítrico sintasa. La deficiencia grave de BH4 puede producir alteraciones de la formación de NO, y el SNC puede estar sujeto a más lesión oxidativa. En Norteamérica, Australia y Europa suelen determinarse las concentraciones de fenilalanina en sangre en los recién nacidos; si se diagnostica PKU, se inician intervenciones dietéticas antes de las tres semanas de edad para evitar la aparición de retraso mental.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La fenilcetonuria por lo general se trata de forma satisfactoria mediante la reducción intensa de la cantidad de fenilalanina en la dieta. Esto significa restringir el consumo de alimentos con alto contenido de proteína como leche, huevo, queso, carnes y frutos secos. En personas con deficiencia de BH4, el tratamiento puede consistir en tetrahidrobiopterina, **levodopa** y **5-hidroxitriptófano** además de una alimentación baja en fenilalanina. La *US Food and Drug Administration* aprobó el fármaco **sapropterina**, una BH4 sintética, para el tratamiento de algunas personas con fenilcetonuria.

Cuando se sintetiza dopamina, ésta se transporta hacia la microvesícula por la **VMAT**. Aquí, la dopamina es convertida en noradrenalina por acción de la **dopamina hidroxilasa** β (**DBH**). La noradrenalina es el único transmisor de molécula pequeña que se sintetiza en las microvesículas sinápticas en vez de transportarse hacia la microvesícula después de su síntesis.

Algunas neuronas del sistema nervioso central y células de la médula suprarrenal también contienen la enzima citoplásmica **feniletanolamina-*N*-metiltransferasa** (**PNMT**), que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. En estas células, la noradrenalina abandona las microvesículas, es convertida en adrenalina en el citoplasma y luego entra en otras vesículas para almacenarse hasta que es liberada mediante exocitosis.

Catabolismo de las catecolaminas

La noradrenalina, al igual que otras aminas y aminoácidos transmisores, es eliminada de la hendidura sináptica mediante la unión a receptores postsinápticos, la reabsorción hacia las neuronas presinápticas o por el catabolismo. La recaptación a través de un **NET** es un mecanismo importante para terminar las acciones de la noradrenalina (fig. 7-3) y la hipersensibilidad de las estructuras con desnervación simpática es explicable en parte por el mismo. Después que se seccionan las neuronas noradrenérgicas, sus terminaciones nerviosas se degeneran y se pierde el NET para retirar la noradrenalina de la hendidura sináptica. En consecuencia, se dispone de más noradrenalina de otras fuentes para estimular los receptores en los efectores del sistema nervioso autónomo.

La adrenalina y la noradrenalina se metabolizan a productos biológicamente inactivos mediante oxidación y metilación. La primera reacción es catalizada por la **monoaminooxidasa** (**MAO**) y la última por la **catecol-*O*-metiltransferasa** (**COMT**). La MAO está situada en la superficie externa de la mitocondria; tiene una amplia distribución y es muy abundante en las terminaciones nerviosas en las cuales se secretan catecolaminas. La COMT también tiene una amplia distribución, sobre todo en hígado, riñones y músculo liso. En el cerebro, está presente en las células gliales y se encuentran pequeñas cantidades de la misma en las neuronas postsinápticas, pero es nula su presencia en las neuronas noradrenérgicas presinápticas. En consecuencia, el metabolismo de las catecolaminas tiene dos patrones diferentes.

La adrenalina y la noradrenalina extracelulares son en su mayor parte *O*-metiladas y la determinación de las concentraciones de los derivados *O*-metilados normetanefrina y metanefrina en la orina representa un buen índice de la tasa de secreción de noradrenalina y adrenalina. Los derivados *O*-metilados que no son excretados experimentan en gran parte oxidación y el ácido vainillilmandélico (VMA) es el metabolito de catecolamina más abundante en la orina.

En las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, parte de la noradrenalina se convierte constantemente mediante MAO intracelular en derivados desaminados fisiológicamente inactivos, ácido 3,4-dihidroximandélico (DOMA) con su glicol correspondiente (DHPG). Éstos son convertidos después en sus *O*-metilderivados correspondientes, VMA y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG).

Receptores adrenérgicos α y β

La adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores α y β adrenérgicos (**receptores adrenérgicos**) y la noradrenalina tiene más afinidad por los receptores adrenérgicos α en tanto que la adrenalina por los receptores adrenérgicos β. Estos receptores son GPCR metabótropos y cada uno tiene múltiples subtipos (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} y β_1–β_3). La mayor parte de los receptores adrenérgicos α_1 se acoplan a través de las proteínas G_q a la fosfolipasa C y esto da por resultado la formación de IP_3 y DAG, lo cual moviliza las reservas de Ca^{2+} intracelulares y activa a la proteína cinasa C, respectivamente. Así, en muchas sinapsis, la activación de receptores adrenérgicos α_1 es excitadora para el sitio postsináptico. En cambio, los receptores adrenérgicos α_2 activan a las proteínas inhibidoras G_i

para inhibir a la adenilil ciclasa y disminuir el cAMP. Otras acciones de los receptores adrenérgicos α_2 son activar a los conductos rectificadores acoplados a la proteína G que introducen potasio para causar hiperpolarización de la membrana e inhibir los conductos neuronales de Ca^{2+}. En consecuencia, en muchas sinapsis, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 inhiben el sitio postsináptico. Los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos son autorreceptores que, cuando se activan, inhiben la liberación adicional de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares. Los receptores adrenérgicos β activan una proteína G_S estimuladora que activa a la adenilil ciclasa e incrementa el cAMP.

Los receptores adrenérgicos α_1 están situados en el músculo cardiaco en tanto que los receptores adrenérgicos α_2 se encuentran en el SNC y en las células de los islotes del páncreas así como en las terminaciones nerviosas. Los receptores adrenérgicos β_1 están situados en el corazón y en las células yuxtaglomerulares renales. Los receptores adrenérgicos β_2 se encuentran en el músculo liso bronquial y en el músculo estriado. Los receptores adrenérgicos β_3 se localizan en el tejido adiposo.

Farmacología de las sinapsis noradrenérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas comunes que se unen a los receptores adrenérgicos α así como algunos de los antagonistas comunes de los receptores adrenérgicos. La figura 7-9 también muestra el lugar de acción de diversos fármacos que alteran la transmisión noradrenérgica. Por ejemplo, la **metirosina** bloquea la acción de la tiroxina hidroxilasa, el paso que limita la velocidad de la vía sintética para la producción de catecolaminas en la terminación nerviosa. La **reserpina** bloquea el VMAT que desplaza a la dopamina hacia la microvesícula sináptica. Asimismo, el **bretilio** y la **guanetidina** evitan la liberación de noradrenalina desde la terminación nerviosa. La **cocaína** y los **antidepresivos tricíclicos** bloquean la NET. Además de los agonistas enumerados en el cuadro 7-2, algunos fármacos tienen acciones parecidas a las de la noradrenalina y liberan el transmisor almacenado en las terminaciones noradrenérgicas. A éstos se les denomina **simpaticomiméticos** y están representados por las **anfetaminas** y la **efedrina**.

Dopamina

En algunas partes del cerebro, la síntesis de catecolaminas se detiene en la dopamina (fig. 7-1), la cual después puede secretarse hacia la hendidura sináptica. La recaptación activa de dopamina ocurre a través de un **transportador de dopamina** dependiente de Na^+ y Cl^-. La dopamina es metabolizada a compuestos inactivos por la MAO y la COMT de una manera análoga a la inactivación de la noradrenalina. El ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC, 3,4-*dihydroxyphenylacetic acid*) y el ácido homovaníllico (HVA, *homovanillic acid*) son conjugados, principalmente para formar sulfato.

Las neuronas dopaminérgicas están situadas en varias regiones del cerebro (fig. 7-2). Una región es el **sistema nigroestriatal**, que se proyecta desde la sustancia negra del mesencéfalo hasta el cuerpo estriado en los ganglios basales y que interviene en el control motor. Otro sistema dopaminérgico es el **sistema mesocortical**, que se origina principalmente en la zona tegmentaria ventral que se proyecta hacia el núcleo acumbens y las zonas subcorticales límbicas; interviene en la conducta de recompensa y la adicción y en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia **(Recuadro clínico 7-3)**. Los estudios mediante **tomografía por emisión de positrones** (PET, *positive emis-*

RECUADRO CLÍNICO 7-3

Esquizofrenia

Es una enfermedad que conlleva disfunciones de múltiples sistemas del cerebro que alteran los pensamientos de un individuo así como sus interacciones con otros. Las personas con esquizofrenia sufren de alucinaciones, delirios y pensamientos rápidamente cambiantes (síntomas positivos); y experimentan apatía, dificultad para hacer frente a situaciones nuevas y escasa espontaneidad o motivación (síntomas negativos). En todo el mundo, alrededor de 1 a 2% de la población padece esquizofrenia. Una combinación de factores genéticos, biológicos, culturales y psicológicos contribuye a la enfermedad. Muchos datos indican que un efecto en el **sistema mesocortical** es la causa de la aparición de al menos algunos de los síntomas de esquizofrenia. Al principio la tensión se enfocó en la sobrestimulación de los **receptores de dopamina D_2** límbicos. La **anfetamina**, que produce liberación de dopamina así como noradrenalina en el encéfalo, produce una psicosis parecida a la esquizofrenia; se dice que las concentraciones cerebrales de receptores D_2 están elevadas en los esquizofrénicos; y hay una relación positiva clara entre la actividad antiesquizofrénica de muchos fármacos y su propiedad de bloquear los receptores D_2. Sin embargo, varios fármacos recién desarrollados son antipsicóticos eficaces pero se unen a los receptores D_2 en un grado limitado. En cambio, se unen a los receptores D_4 y en la actualidad se están realizando investigaciones sobre la posibilidad de que estos receptores sean anormales en las personas con esquizofrenia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

A partir de mediados de la década de 1950 se han utilizado múltiples fármacos antipsicóticos (p. ej., **clorpromazina**, **haloperidol**, **perfenazina** y **flufenazina**) para tratar la esquizofrenia. En la década de 1990, se desarrollaron nuevos antipsicóticos “atípicos”. Éstos incluyen la **clozapina**, que reduce los síntomas psicóticos, las alucinaciones y las interrupciones de la realidad. Sin embargo, un efecto secundario adverso potencial es la agranulocitosis (una pérdida de leucocitos) lo cual altera la capacidad para atacar las infecciones. Otros antipsicóticos atípicos no producen agranulocitosis, por ejemplo, **risperidona**, **olanzapina**, **ketiapina**, **ziprasidona**, **aripiprazol** y **paliperidona**.

sion tomography) en seres humanos normales muestran que con la edad ocurre una pérdida constante de receptores de dopamina en los ganglios basales. La pérdida es mayor en varones que en mujeres.

Receptores de dopamina

Se han clonado cinco receptores de dopamina, pero se clasifican en dos categorías principales: similares a D_1 (D_1 y D_5) y similares a D_2 (D_2, D_3 y D_4). Todos los receptores de dopamina son GPCR metabótropos. La activación de los receptores de tipo D_1 conduce a un incremento del cAMP, en tanto que la activación de los receptores similares a D_2 reduce las concentraciones de cAMP. La estimulación excesiva de los receptores D_2 puede contribuir a la fisiopatología de la esquizofrenia (Recuadro clínico 7-3). Los receptores D_3 están muy bien circunscritos, sobre todo en el núcleo acumbens (fig. 7-2). Los receptores D_4 tienen más afinidad que otros receptores de dopamina por el fármaco antipsicótico “atípico” **clozapina**, que es eficaz en la esquizofrenia, pero produce menos efectos secundarios extrapiramidales que otros tranquilizantes importantes.

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) está presente en máximas concentraciones en las plaquetas y en el aparato digestivo, donde se encuentra en las células enterocromafines y en el plexo mientérico. También se encuentra en el tronco del encéfalo en los núcleos del rafe de la línea media, que se proyecta a una amplia zona del SNC que comprende el hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal (fig. 7-2).

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido esencial **triptófano** (figs. 7-1 y 7-10). El paso que limita la velocidad es la conversión de aminoácido a **5-hidroxitriptófano** por la **triptófano hidroxilasa**. Ésta es entonces convertida en serotonina por la **L-aminoácido aromático descarboxilasa**. La serotonina se transporta hacia las vesículas por el VMAT. Después de la liberación por las neuronas serotoninérgicas, gran parte de la serotonina liberada se capta nuevamente por el **transportador de serotonina** (**SERT**, *serotonin transporter*) relativamente selectivo. Una vez que la serotonina regresa a la terminación nerviosa se absorbe de nuevo hacia las microvesículas o es inactivada por la MAO para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta sustancia es el principal metabolito de la serotonina que aparece en la orina y la eliminación urinaria de 5-HIAA se utiliza como un índice de la tasa de metabolismo de la serotonina en el organismo.

La triptófano hidroxilasa en el sistema nervioso central es un poco diferente de la triptófano hidroxilasa de los tejidos periféricos y es codificada por un gen diferente. Probablemente a esto se debe el que la supresión del gen *TPH1*, que codifica la síntesis de triptófano hidroxilasa en los tejidos periféricos, tenga un efecto mucho menor sobre la producción de serotonina cerebral que sobre la producción de serotonina periférica.

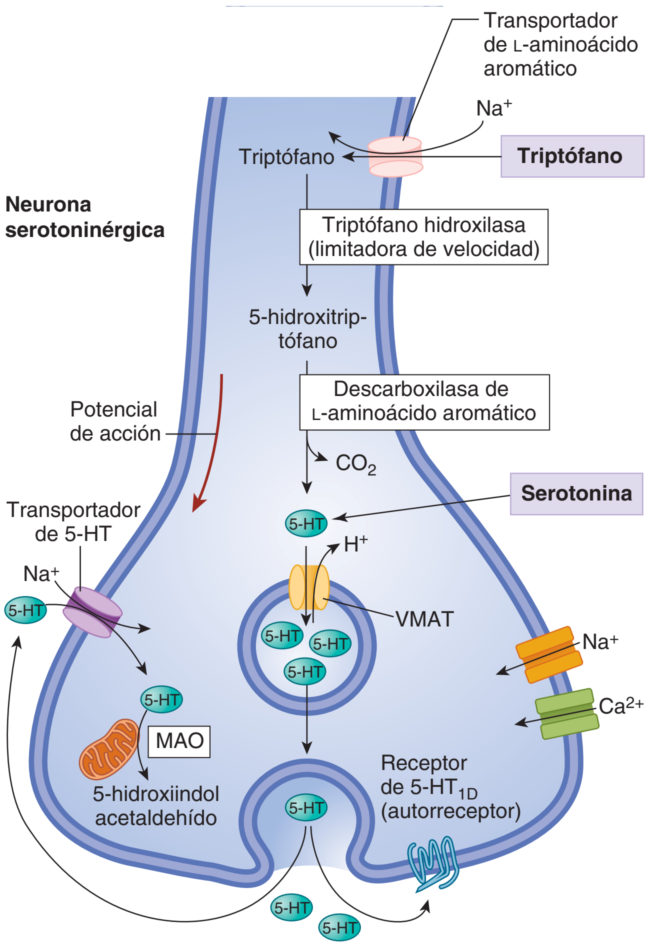

Transportador de L-aminoácido aromático
Na+
Triptófano
Triptófano
Neurona serotoninérgica
Triptófano hidroxilasa (limitadora de velocidad)
5-hidroxitriptófano
Potencial de acción
Descarboxilasa de L-aminoácido aromático
CO2
Serotonina
Transportador de 5-HT
Na+
5-HT
H+
VMAT
Na+
Ca2+
MAO
5-hidroxiindol acetaldehído
Receptor de 5-HT1D (autorreceptor)

FIGURA 7-10 Fenómenos bioquímicos que ocurren en las sinapsis serotoninérgicas. El triptófano es transportado hacia la terminación nerviosa serotoninérgica por un transportador de L-aminoácido aromático dependiente de Na^+. Los pasos que intervienen en la conversión de triptófano en serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se describen en la figura 7-1. La 5-HT es transportada desde el citoplasma hasta las microvesículas por el transportador de monoamina microvesicular (VMAT). La liberación de 5-HT ocurre cuando un potencial de acción abre los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje y permite la entrada de Ca^{2+} y la fusión de las microvesículas con las membranas de superficie. La 5-HT liberada hacia la terminación nerviosa puede actuar sobre los receptores acoplados a proteína G en la neurona postsináptica (no se muestra). La 5-HT también se puede difundir fuera de la hendidura o ser transportada de nuevo hacia la terminación nerviosa por el transportador de 5-HT. La 5-HT puede actuar sobre los autorreceptores presinápticos para inhibir la liberación adicional del neurotransmisor. El 5-HT citoplásmico se secuestra en las vesículas como se describió o es metabolizado a 5-hidroxiindol acetaldehído mediante la monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial.

Receptores serotoninérgicos

Existen siete clases de receptores de 5-HT (los receptores de 5-HT_1 a 5-HT_7) y todos excepto uno (5-HT_3) son GPCR y afectan a la adenilil ciclasa o a la fosfolipasa C (cuadro 7-2). Dentro del grupo del 5-HT_1 están los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. Dentro del grupo de los 5-HT_2 están los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Existen dos subtipos de 5-HT_5: 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}. Algunos de los receptores de serotonina son presinápticos y otros son postsinápticos.

Los receptores 5-HT_{2A} median la agregación de las plaquetas y la contracción del músculo liso. Los ratones en los que se ha producido bloqueo génico para los receptores 5-HT_{2C} son obesos a consecuencia de un incremento en el consumo de alimento pese a las respuestas normales a la leptina (cap. 26) y son propensos a convul-

RECUADRO CLÍNICO 7-4

Depresión mayor

Según los *National Institutes of Mental Health*, casi 21 millones de estadounidenses mayores de 18 años de edad tienen un trastorno afectivo que consiste en **trastorno depresivo mayor**, **distimia** y **trastorno bipolar**. El grupo más extenso es el de los que tienen un diagnóstico de depresión mayor. Esta última tiene una mediana de edad de inicio de 32 años y es más frecuente en mujeres que en varones; los síntomas son depresión del estado de ánimo, anhedonia, pérdida del apetito, insomnio o hipersomnia, inquietud, fatiga, sensación de inutilidad, menor capacidad para concentrarse y pensamientos recurrentes de suicidio. La **depresión típica** se caracteriza por sentimientos de tristeza, despertares temprano por la mañana, disminución del apetito, inquietud y anhedonia. Los síntomas de **depresión atípica** son la conducta de búsqueda de placer y la hipersomnia.

Se desconoce la causa precisa de la depresión, pero posiblemente contribuyan factores genéticos. Hay pruebas sólidas de que las monoaminas centrales, tales como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina tienen una función. El compuesto alucinógeno **dietilamida del ácido lisérgico** (**LSD**) es un agonista del receptor 5-HT_2 central. Las alucinaciones transitorias producidas por esta droga fueron descubiertas cuando el químico que la sintetizó inhaló algo de ella por accidente. Su descubrimiento llamó la atención hacia la correlación existente entre la conducta y las variaciones del contenido de serotonina al cerebro. La **psilocina**, una sustancia que contienen algunos hongos, y la ***N,N*-dimetiltriptamina** (**DMT**) también son alucinógenas y, a diferencia de la serotonina, son derivados de la triptamina. La **2,5-dimetoxi-4-metil-anfetamina** (**DOM**) y la **mezcalina** y otros alucinógenos verdaderos son feniletilaminas. Sin embargo, cada una de éstas puede ejercer sus efectos al unirse a los receptores 5-HT_2. La **3,4-metilendioximetanfetamina** (**MDMA** o **éxtasis**) es una droga popular que produce euforia seguida de dificultad para concentrarse y depresión. La droga produce liberación de serotonina seguida de agotamiento de serotonina; la euforia puede deberse a la liberación y los últimos síntomas al agotamiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En casos de depresión típica, los fármacos como la **fluoxetina**, que son **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**, son eficaces como antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) también se utilizan para tratar los **trastornos por ansiedad**. En la depresión atípica, los SSRI suelen ser ineficaces. En cambio, se ha demostrado que los **inhibidores de la monoaminooxidasa** (**MAOI**) como la **fenelzina** y la **selegilina** son eficaces como antidepresivos. Sin embargo, tienen consecuencias adversas, como crisis hipertensivas si el paciente ingiere grandes cantidades de productos ricos en **tiramina**, como son quesos añejos, carnes procesadas, aguacates, frutos secos y vinos tintos (sobre todo Chianti). Con base en las pruebas de que la depresión atípica puede ser resultado de una disminución tanto de la serotonina como de la dopamina, se han investigado fármacos que tienen una acción más general sobre las monoaminas. Estos fármacos, llamados **antidepresivos atípicos**, incluido el **bupropión**, el cual se parece a la anfetamina y aumenta tanto las concentraciones de serotonina como de dopamina en el encéfalo. El bupropión también se utiliza como **tratamiento para interrupción del tabaquismo**.

siones letales. Los receptores 5-HT_3 están presentes en el aparato digestivo y en la zona postrema y están relacionados con el vómito. Los receptores 5-HT_4 también están presentes en el aparato digestivo, donde facilitan la secreción y el peristaltismo, así como en el cerebro. Los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7 en el cerebro están distribuidos en todo el sistema límbico, y los receptores 5-HT_6 tienen una gran afinidad por los fármacos antidepresivos.

Farmacología de las sinapsis serotoninérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas frecuentes que se unen a los receptores 5-HT así como algunos de los antagonistas de receptores 5-HT frecuentes. Además, los antidepresivos tricíclicos inhiben la captación de serotonina mediante el bloqueo de SERT, de un modo similar a lo que se describió para sus acciones en las sinapsis noradrenérgicas. Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI,** *selective serotonin uptake inhibitors*), como la **fluoxetina** tienen un amplio uso en el tratamiento de la depresión **(véase Recuadro clínico 7-4)**.

Histamina

Las neuronas histaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior, y sus axones se proyectan a todas las regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral y la médula espinal. La histamina también se halla en células de la mucosa gástrica y células que contienen histamina llamadas **células cebadas** las cuales son abundantes en los lóbulos anterior y posterior de la glándula hipófisis así como en las superficies corporales. La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina. Los tres tipos bien caracterizados de receptores de histamina (H_1, H_2 y H_3) se encuentran en los tejidos periféricos y en el cerebro. La mayor parte de los receptores H_3, si no es que todos, son presinápticos y median la inhibición de la liberación de histamina y otros transmisores a través de una proteína G. Los receptores H_1 activan a la fosfolipasa C y los receptores H_2 aumentan el cAMP intracelular. Se desconoce la función de este sistema histaminérgico difuso, pero hay datos indicativos de que la histamina cerebral está vinculada a la excitación, la conducta sexual, la tensión arterial, el beber, los umbrales al dolor y la regulación de la secreción de varias hormonas de la adenohipófisis. Además, un receptor H_4 a la histamina recién descrito al parecer tiene una participación en la regulación de las células del sistema inmunitario.

ATP

El ATP es un ejemplo de una molécula pequeña que a menudo tiene una ubicación similar y se libera al mismo tiempo que las vesículas sinápticas como las de las neuronas simpáticas posganglionares noradrenérgicas (fig. 7-7), y en tiempos recientes se ha identificado como un neurotransmisor. Se ha demostrado también que el ATP media las respuestas sinápticas rápidas en el sistema nervioso autónomo y una respuesta rápida en la habénula. El ATP se une a los receptores P_{2X}, los cuales son receptores de conductos iónicos controlados por ligando. Tales receptores tienen una amplia distribución en todo el organismo, incluso en el asta dorsal, lo que significa que el ATP desempeña una función en la transmisión sensorial. Se están investigando los antagonistas de los receptores P_{2X} para el tratamiento del dolor crónico. El ATP también se une a los receptores P_{2r} y P_{2U} los cuales son GPCR.

TRANSMISORES DE MOLÉCULAS GRANDES: NEUROPÉPTIDOS

Sustancia P

La **sustancia P** es un polipéptido que contiene 11 aminoácidos residuales y que se encuentra en el intestino, en diversos nervios periféricos y muchas partes del sistema nervioso central. Es uno de una familia de polipéptidos llamados taquicininas que difieren en el extremo amino terminal pero tienen en común la secuencia carboxilo terminal del Phe-X-Gly-LeuMet-NH_2, en el que la X corresponde a Val, His, Lys o Phe. Otros miembros de la familia son **neurocinina A** y la **neurocinina B**.

Hay tres **receptores de neurocinina** (**NK_1** a **NK_3**), que son GPCR metabótropos. La sustancia P es el ligando preferido para los receptores NK_1 en el SNC, y la activación de este receptor conduce a un aumento de la formación de IP_3 y DAG.

La sustancia P se encuentra en altas concentraciones en las terminaciones de neuronas aferentes primarias en la médula espinal y probablemente es mediadora de la primera sinapsis en las vías para la transmisión del dolor en el asta dorsal. También se encuentra en altas concentraciones en el sistema nigroestriado, donde su concentración es proporcional a la de la dopamina, y en el hipotálamo, donde posiblemente participe en la regulación neuroendocrina. Tras la inyección en la piel, produce eritema y edema y tal vez sea el mediador liberado por las fibras nerviosas que intervenga en el reflejo axonal. En el intestino, interviene en el peristaltismo. Se ha demostrado que varios antagonistas de receptor NK-1 con acción central recién investigados tienen actividad antidepresiva. Asimismo, se han utilizado como antieméticos en pacientes que reciben quimioterapia.

Péptidos opioides

El cerebro y el tubo digestivo contienen receptores que fijan morfina. La búsqueda de ligandos endógenos para estos receptores condujo al descubrimiento de dos pentapéptidos íntimamente relacionados (**encefalinas**) que se unen a estos receptores opioides: **met-encefalina** y **leu-encefalina**. Éstos y otros péptidos que se unen a receptores opioides se denominan **péptidos opioides**. Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y muchas partes diferentes del cerebro y al parecer funcionan como transmisores sinápticos. Se hallan en la sustancia gelatinosa y tienen actividad analgésica cuando se inyectan en el tronco del encéfalo. También disminuyen la motilidad intestinal. Las encefalinas se metabolizan principalmente por dos peptidasas: encefalina A, que desdobla el enlace Gly-Phe y la encefalinasa A, que desdobla el enlace Gly-Phe y encefalinasa B, que desdobla el enlace Gly-Gly. La aminopeptidasa, que desdobla el enlace Tyr-Gly, también contribuye a su metabolismo.

Al igual que otros péptidos pequeños, los péptidos opioides endógenos se sintetizan como parte de moléculas precursoras más grandes. Se han identificado más de 20 péptidos opioides activos. A diferencia de otros péptidos, no obstante, los péptidos opioides tienen varios precursores diferentes. Cada uno tiene una forma prepro y una forma pro a partir de la cual se ha desdoblado el péptido señalizador. La **proencefalina** se identificó por primera vez en la médula suprarrenal, pero también es precursor de la met-encefalina y la leu-encefalina en el cerebro. Cada molécula de proencefalina contiene cuatro met-encefalinas, una leu-encefalina, un octapéptido y un heptapéptido. La **proopiomelanocortina**, una molécula precursora de gran tamaño que se encuentra en los lóbulos anterior e intermedio de la glándula hipófisis y el cerebro, contiene **endorfina** β, un polipéptido de 31 residuos de aminoácidos que tiene metencefalina como su amino terminal. El cerebro contiene diferentes sistemas de neuronas que secretan encefalina y endorfina β. Esta última también es secretada hacia la circulación sanguínea por la glándula hipófisis. La **prodinorfina** es una tercera molécula precursora**,** es una proteína que contiene tres residuos de leucoencefalina asociados a dinorfina y neoendorfina. Se secretan diferentes tipos de dinorfina en el duodeno y en la neurohipófisis así como en el hipotálamo; las neoendorfinas β también se encuentran en el hipotálamo.

Existen tres clases de **receptores opioides**: μ, κ y δ con diferentes subtipos de cada uno de éstos, pero se han identificado y caracterizado los genes que codifican sólo un subtipo para cada uno. Según se muestra en el **cuadro 7-3**, difieren en sus efectos fisiológicos y en su afinidad por diversos péptidos opioides. Los tres son GPCR y todos inhiben a la adenilil ciclasa. La activación de los receptores μ aumenta la conductancia de K^+, hiperpolarizando las neuronas centrales y las aferentes primarias. La activación de los receptores κ y de los receptores δ cierra los conductos del Ca^{2+}.

Otros polipéptidos

En el cerebro se encuentran múltiples polipéptidos. Por ejemplo, la **somatostatina** se ubica en diversas porciones del encéfalo, donde puede funcionar como un neurotransmisor con efectos sobre los estímulos sensitivos, la actividad locomotora y la función cognitiva. En el hipotálamo, esta hormona inhibidora de la hormona de crecimiento es secretada hacia los vasos porta hipofisarios; en el páncreas endocrino, inhibe la secreción de insulina y la secreción de otras hormonas pancreáticas; y en el tubo digestivo, es un regulador gastrointestinal inhibidor importante. Se ha identificado una familia de cinco diferentes receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5). Todos son GPCR que inhiben a la adenilil ciclasa y ejercen otros efectos diversos sobre los sistemas de mensajero intracelular. Al parecer SSTR2 media los efectos cognitivos y la inhibición de la

CUADRO 7-3 Efectos fisiológicos producidos por la estimulación de receptores de opioides

Receptor	Afinidad por péptido opioide endógeno	Efecto
μ	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea Depresión respiratoria Estreñimiento Euforia Sedación Aumento de la secreción de hormona de crecimiento y prolactina Miosis
κ	Encefalinas > endorfinas y dinorfinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea Diuresis Sedación Miosis Disforia
δ	Dinorfinas >> endorfinas y encefalinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea

secreción de hormona de crecimiento, en tanto que SSTR5 media la inhibición de la secreción de insulina.

La **vasopresina** y la **oxitocina** no sólo se secretan como hormonas sino también están presentes en neuronas que se proyectan al tronco del encéfalo y a la médula espinal. El cerebro contiene **bradicinina**, **angiotensina II** y **endotelina**. Las hormonas del aparato digestivo, como el **polipéptido intestinal vasoactivo** (**VIP**, *vasoactive intestinal polypeptide*) y la **colecistocinina** (**CCK-4** y **CCK-8**), también se encuentran en el cerebro. Hay dos clases de receptores de CCK en el cerebro: CCK-A y CCK-B. La CCK-8 actúa sobre los puntos de unión, en tanto que la CCK-4 actúa sobre los puntos de CCK-B. La **gastrina**, la **neurotensina**, la **galanina** y el **péptido liberador de gastrina** también se encuentran en el aparato digestivo y en el cerebro. Se han clonado los receptores de neurotensina, VIP y CCK y se ha demostrado que son GPCR. El hipotálamo contiene gastrina 17 y gastrina 34. El polipéptido intestinal vasoactivo produce vasodilatación y se encuentra en las fibras nerviosas vasomotoras. Se desconocen las funciones de estos péptidos en el sistema nervioso, aunque a algunos de los péptidos que también se expresan en el sistema digestivo se les ha atribuido una participación en la saciedad (véase cap. 26).

El **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (**CGRP**, *calcitonin gene-related peptide*) está presente en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico, el aparato digestivo, el aparato cardiovascular y el aparato urogenital. El CGRP tiene una ubicación similar a la de la sustancia P o la acetilcolina. La inmunoreactividad parecida a CGRP está presente en la circulación y la inyección de este péptido produce vasodilatación. El CGRP y la hormona reductora de calcio, calcitonina, son productos del gen de la calcitonina. En la glándula tiroides, se produce mRNA a través del corte y empalme, dicho mRNA codifica la síntesis de calcitonina, en tanto que en el cerebro, el corte y empalme alternativos producen el mRNA que codifica la síntesis de CGRP. El CGRP tiene escaso efecto sobre el metabolismo de Ca^{2+} y la calcitonina es sólo un vasodilatador débil. La liberación de CGRP por las fibras aferentes del trigémino puede contribuir al mecanismo fisiopatológico de la jaqueca (migraña). Las acciones de este péptido son mediadas por dos tipos de receptores de CGRP metabótropos.

El **neuropéptido Y** es un polipéptido muy abundante en todo el encéfalo y el sistema nervioso autónomo; actúa sobre ocho receptores identificados: Y_1-Y_8; con excepción de Y_3 éstos son CGRP. La activación de estos receptores moviliza Ca^{2+} e inhibe a la adenilil ciclasa. Actúa en el SNC para aumentar el consumo de alimento, en tanto que los antagonistas de receptor Y_1 y Y_5 se utilizan para tratar la obesidad. También ejerce su acción en la periferia produciendo vasoconstricción. Actúa sobre los heterorreceptores en las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares para disminuir la liberación de noradrenalina.

OTROS TRANSMISORES QUÍMICOS

El **óxido nítrico** (**NO**, *nitric oxide*), un compuesto liberado por el endotelio de los vasos sanguíneos como un factor de relajación derivado del endotelio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*), también se produce en el cerebro. Se sintetiza a partir de arginina, una reacción catalizada en el cerebro por una de las tres formas de óxido nítrico sintasa. Activa a la guanilciclasa y, a diferencia de otros transmisores, es un gas, que cruza la membrana celular con facilidad y se une directamente a la guanilil ciclasa. El óxido nítrico no se almacena en las vesículas como otros transmisores característicos; se sintetiza a demanda en las zonas postsinápticas y se difunde hacia lugares adyacentes en la neurona. La síntesis puede desencadenarse por la activación de receptores de NMDA, lo cual lleva a una afluencia de Ca^{2+} y activación de **óxido nítrico sintasa neuronal** (**nNOS**, *neuronal nitric oxide synthase*). Puede ser la señal por la cual las neuronas postsinápticas se comunican con terminaciones presinápticas para intensificar la liberación de glutamato. También desempeña una función en la plasticidad sináptica y por tanto en la memoria y el aprendizaje.

Se han identificado dos tipos de **canabinoides** endógenos como neurotransmisores: **2-araquidonil glicerol** (**2-AG**) y **anandamida**. Éstos tampoco se almacenan en las vesículas; son sintetizados rápidamente en respuesta a la entrada de Ca^{2+} después que se despolariza una neurona. Los dos actúan sobre un receptor de canabinoide (CB_1) con una gran afinidad por el Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), el componente psicoactivo de la marihuana. Tales receptores se localizan principalmente en las terminaciones nerviosas presinápticas. El receptor de CB_1 desencadena una disminución mediada por la proteína G en las concentraciones de cAMP intracelular y es frecuente en las vías de dolor centrales así como en porciones del cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral. Además de desencadenar euforia, los agonistas del receptor CB_1 tienen un efecto antinociceptivo y los antagonistas del receptor CB_1 intensifican la nocicepción. Los canabinoides endógenos también actúan como mensajeros sinápticos retrógrados; viajan a través de una sinapsis después de su liberación y se unen a los receptores CB_1 presinápticos para inhibir la liberación adicional de transmisor. Asimismo, se ha clonado también un receptor de CB_2, que también se acopla a las proteínas G; se localiza principalmente en la periferia. Los agonistas de esta clase de receptor no producen los efectos eufóricos de activación de los receptores CB_1 y tienen el potencial de utilizarse para el tratamiento del dolor crónico.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los neurotransmisores y los neuromoduladores se dividen en dos categorías principales: transmisores de molécula pequeña y transmisores de molécula grande (neuropéptidos). Por lo general los neuropéptidos se localizan con uno de los transmisores de molécula pequeña.
- La eliminación rápida del transmisor químico de la hendidura sináptica ocurre mediante difusión, metabolismo y, en muchos casos, recaptación hacia la neurona presináptica.
- Los principales neurotransmisores son glutamato, GABA y glicina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina y opioides. El ATP, el NO y los canabinoides también actúan como neurotransmisores o neuromoduladores.
- El aminoácido glutamato es el principal transmisor excitador en el sistema nervioso central. Hay dos tipos principales de los sectores de glutamato: metabótropos (GPCR) e inótropos (receptores de conductos iónicos controlados por ligando, como kainato, AMPA y NMDA).
- El GABA es el principal mediador inhibidor en el cerebro. Se han identificado tres subtipos de receptores GABA: $GABA_A$, $GABA_C$ (conducto iónico controlado por ligandos) y $GABA_B$ (acoplado a proteína G). Los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ tienen una amplia distribución en el sistema nervioso central.
- La acetilcolina se encuentra en la unión neuromuscular, los ganglios autónomos y las uniones nervio parasimpático posganglionar–órgano terminal así como en algunas uniones nervio simpático posganglionar–órgano terminal. También se halla en el complejo basal del proencéfalo y en el complejo colinérgico pontomesencefálico. Hay dos tipos principales de receptores colinérgicos: muscarínicos (GPCR) y nicotínicos (receptores de conducto iónico controlados por ligando).
- Las neuronas que contienen noradrenalina están ubicadas en el *locus coeruleus* y otros núcleos bulbares y de la protuberancia lunar. Algunas neuronas también contienen PNMT, la cual cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. La adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores adrenérgicos α y adrenérgicos β; la noradrenalina tiene más afinidad por los receptores adrenérgicos α y la adrenalina por los receptores adrenérgicos β. Son GPCR, y cada uno tiene múltiples formas.
- La serotonina (5-HT) se encuentra dentro del tronco del encéfalo en los núcleos del rafe de la línea media que se proyecta a porciones del hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal. Hay por lo menos siete tipos de receptores de 5-HT y muchos de éstos contienen subtipos. La mayor parte de ellos son GPCR.
- Los tres tipos de receptores opioides (μ, κ y δ) son GPCR que difieren en efectos fisiológicos, distribución en el encéfalo y en otras zonas así como afinidad por diversos péptidos opioides.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los neurotransmisores es correcta?
   A) Todos los neurotransmisores se derivan de precursores de aminoácidos.
   B) Los neurotransmisores de molécula pequeña son dopamina, histamina, ATP, glicina, encefalina y noradrenalina.
   C) Los transmisores de molécula grande son ATP, canabinoides, sustancia P y vasopresina.
   D) La noradrenalina puede actuar como un neurotransmisor en la periferia y un neuromodulador en el SNC.
   E) El óxido nitroso es un neurotransmisor en el SNC.

2. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones *no* es correcta?
   A) El glutamato neuronal se sintetiza en la glia por la conversión enzimática de glutamina y luego se difunde hacia la terminal neuronal donde es fijado en microvesículas hasta que se libera por la entrada de Ca^{2+} en el citoplasma luego de que un potencial de acción llega a la terminación nerviosa.
   B) Tras la liberación de serotonina hacia la hendidura sináptica, sus acciones se finalizan por la recaptación hacia la terminación nerviosa presináptica, una acción que puede ser bloqueada por antidepresivos tricíclicos.
   C) La noradrenalina es el único transmisor de molécula pequeña que se sintetiza en vesículas sinápticas en vez de transportarse hacia la vesícula después de su síntesis.
   D) Cada receptor colinérgico nicotínico está constituido por cinco subunidades que forman un conducto central el cual, cuando se activa al receptor, permite el paso de Na^+ y otros cationes.
   E) La transaminasa de GABA convierte glutamato en GABA; el transportador de GABA microvesicular transporta tanto GABA como glicina hacia las vesículas sinápticas.

3. ¿Cuál de los siguientes receptores se identifica correctamente como un ionótropo o un receptor acoplado a proteína G (GPCR)?
   A) Receptor de neurocinina:ionótropo.
   B) Receptor nicotínico:GPCR.
   C) Receptor de $GABA_A$:ionótropo.
   D) Receptor de NMDA:GPCR.
   E) Glicina:GPCR.

4. Un varón de 27 años de edad fue llevado al servicio de urgencias y presenta síntomas de intoxicación por opioides. Recibió una dosis intravenosa de naloxona. Los opioides endógenos
   A) Se unen a receptores ionótropos y a GPCR.
   B) Incluyen morfina, endorfinas y dinorfinas.
   C) Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores δ: dinorfina >> endorfinas.
   D) Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores μ: dinorfinas > endorfinas.
   E) Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores κ: endorfinas >> encefalinas.

5. Una mujer de 38 años de edad fue enviada a un psiquiatra después que le comunicó a su médico de atención primaria que tenía dificultades para dormir (se despertaba con frecuencia a las 4 a.m. en los meses previos) y presentaba anorexia que produjo una pérdida de peso de más de 9 kg. También dijo que ya no disfrutaba el salir con sus amigas o de hacer servicio voluntario para niños

desfavorecidos. ¿Qué tipo de fármaco muy probablemente su médico le recomiende como paso inicial en su tratamiento?

A) Un antagonista de receptor serotoninérgico.
B) Un inhibidor de la captación neuronal de serotonina.
C) Un inhibidor de la monoaminooxidasa.
D) Un fármaco similar a la anfetamina.
E) Un fármaco que produzca un aumento de serotonina y de la dopamina.

6. Una mujer de 55 años de edad ha recibido tratamiento a largo plazo con fenelzina por su depresión. Una noche estaba en una fiesta donde consumió vino Chianti, queso cheddar añejo, carnes procesadas y frutos secos. Luego presentó dolor intenso, dolor torácico, taquicardia, midriasis, aumento de la sensibilidad a la luz y náuseas. ¿Cuál es la causa más probable de estos síntomas?

A) Los alimentos estaban contaminados con toxina botulínica.
B) Tuvo un infarto de miocardio.
C) Presentó una jaqueca (migraña).
D) Tuvo una reacción adversa a la mezcla de alcohol con su antidepresivo.
E) Tuvo una crisis hipertensiva por consumir alimentos ricos en tiramina mientras tomaba un inhibidor de monoaminooxidasa por su depresión.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. Oxford University Press, 2002.

Fink KB, Göthert M: 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. Pharmacol Rev 2007;59:360.

Jacob TJ, Moss SJ, Jurd R: $GABA_A$ receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 2008;9:331.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009.

Madden DR: The structure and function of glutamate receptor ion channels. Nat Rev Neurosci 2002;3:91.

Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW: The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989;29:365.

Olsen RW: The molecular mechanism of action of general anesthetics: Structural aspects of interactions with $GABA_A$ receptors. Toxicol Lett 1998;100:193.

Owens DF, Kriegstein AR: Is there more to GABA than synaptic inhibition? Nat Rev Neurosci 2002;3:715.

Roth BL: *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics,* Humana Press, 2006.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381.

Snyder SH, Pasternak GW: Historical review: Opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 2003;24:198.

SECCIÓN II

Neurofisiología central y periférica

INTRODUCCIÓN A LA NEUROFISIOLOGÍA

El sistema nervioso central (SNC) puede semejarse a un procesador de computadora que es el centro de mando para la mayor parte de las funciones del organismo, sino es que de todas. El sistema nervioso periférico es como una serie de cables que transmiten datos decisivos desde el SNC hasta el cuerpo y luego realimenta información del cuerpo al SNC. Este "sistema de computadora" es muy refinado y está concebido para hacer continuamente los ajustes apropiados a sus impulsos aferentes y eferentes a fin de permitir a la persona reaccionar y adaptarse a los cambios que ocurren en el medio ambiente externo e interno (sistemas sensoriales), mantener la postura, permitir la locomoción y utilizar el control motor fino de las manos para crear obras de arte (sistema somatomotor), mantener la homeostasis (sistema nervioso autónomo), regular las transiciones entre el sueño y el estado de vigilia (conciencia) y permitirnos recordar sucesos pasados y comunicarnos con el mundo exterior (funciones corticales superiores). En esta sección sobre neurofisiología se describirán las propiedades fundamentales y las capacidades integradoras de los sistemas neurales que permiten el control fino de esta vasta gama de funciones. Los campos médicos como la neurología, neurocirugía y psicología clínica se basan en los fundamentos de la neurofisiología.

Uno de los motivos más frecuentes de que un individuo consulte a un médico es el dolor. El dolor crónico intenso implica reprogramar los circuitos neurales que pueden dar por resultado una sensación desagradable incluso por el simple contacto con la piel. El dolor crónico es un problema de salud devastador y se estima que afecta a casi uno de cada 10 estadounidenses (más de 25 millones de personas). En el último decenio ha habido considerables avances en la comprensión de cómo se modifica la actividad en estos individuos y en la identificación de tipos de receptores que son específicos de las vías nociceptivas. Estos hallazgos han dado por resultado la expansión de los trabajos de investigación para crear nuevos tratamientos específicamente dirigidos a la transmisión sináptica en las vías nociceptivas centrales y la transducción sensorial periférica. Esto es recibido con beneplácito por muchas personas que no obtienen el alivio del dolor con antiinflamatorios no esteroideos o incluso con morfina. Estas clases de avances en la investigación no serían posibles sin una comprensión detallada de la forma en que el cerebro y el organismo se comunican entre sí.

Además del dolor crónico, hay más de 600 trastornos neurológicos conocidos. Tan sólo casi 50 millones de personas en Estados Unidos y alrededor de 1 000 millones de individuos en todo el mundo padecen los efectos de las lesiones del sistema nervioso central o periférico. Casi 7 millones de personas mueren anualmente a consecuencia de un trastorno neurológico. Los trastornos neurológicos comprenden padecimientos genéticos (p. ej., enfermedad de Huntington), enfermedades desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple), trastornos del desarrollo (p. ej., parálisis cerebral), enfermedades degenerativas que afectan a tipos específicos de neuronas (p. ej., enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), un desequilibrio de neurotransmisores (p. ej., depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria), traumatismo (p. ej., lesiones de la médula espinal y cefálicas) y trastornos convulsivos (p. ej., epilepsia). Además, hay complicaciones neurológicas relacionadas con los problemas cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular) y la exposición a sustancias químicas neurotóxicas (p. ej., gases nerviosos, intoxicación por hongos y plaguicidas).

Los avances en la biología de las células precursoras y las técnicas de imágenes del cerebro, la mayor comprensión de las bases de la plasticidad sináptica del cerebro, una gran cantidad de nuevos conocimientos en torno a la regulación de los receptores y la liberación de neurotransmisores así como la detección de defectos genéticos y moleculares que dan por resultado problemas neurológicos son factores que han contribuido a avances en la identificación de las bases fisiopatológicas de los trastornos neurológicos. También han sentado las bases para identificar mejores tratamientos que permiten prevenir, neutralizar o estabilizar las deficiencias fisiológicas que producen los más de 600 trastornos neurológicos.

Neurotransmisión somatosensitiva: tacto, dolor y temperatura

CAPÍTULO

8

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los tipos de receptores al tacto y la presión localizados en la piel.
- Describir los receptores que median las sensaciones de dolor y temperatura.
- Definir el potencial generador.
- Explicar los elementos básicos de la codificación sensorial.
- Explicar las diferencias entre dolor y nocicepción, dolor primario y secundario, dolor agudo y crónico, hiperalgesia y alodinia.
- Describir y explicar el dolor visceral y referido.
- Comparar la vía que media los impulsos sensitivos del tacto, los sentidos propioceptivo y vibratorio con los que median la información proveniente de nocirreceptores y termorreceptores.
- Describir los procesos que intervienen en la modulación de la transmisión de las vías del dolor.
- Enumerar algunos fármacos que se han utilizado para el alivio del dolor y explicar los fundamentos de su uso y su eficacia clínica.

INTRODUCCIÓN

Aprendimos en la escuela que tenemos “cinco sentidos” (tacto, vista, audición, olfato y gusto); sin embargo, esta afirmación toma en cuenta sólo los sentidos que llegan a nuestra conciencia. Existen muchos **receptores sensitivos** que transmiten información sobre el medio ambiente interno y externo hacia el sistema nervioso central (SNC) pero que no llegan a la conciencia. Por ejemplo, los husos musculares proporcionan información sobre la longitud del músculo y otros receptores proporcionan información sobre la tensión arterial, las concentraciones de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y el pH del líquido cefalorraquídeo. La lista de modalidades sensitivas enumeradas en el cuadro 8-1 es una relación muy simplificada. Por ejemplo, los bastones y los conos responden en grado máximo a la luz de diferentes longitudes de onda y existen tres tipos de conos distintos, uno para cada uno de los tres colores primarios. Hay cinco diferentes modalidades de gusto: dulce, salado, agrio, amargo y umami. Los sonidos de diferentes tonos se escuchan principalmente gracias a diferentes grupos de células pilosas presentes en la cóclea que son activadas al máximo por ondas de sonido de diferentes frecuencias.

Los receptores sensitivos pueden considerarse como transductores que convierten diversas formas de energía en el medio ambiente en potenciales de acción en las neuronas sensitivas. Los receptores cutáneos para el tacto y la presión son **mecanorreceptores**. Los **propioceptores** se localizan en músculos, tendones y articulaciones y transmiten información sobre la longitud y la tensión musculares. Los **termorreceptores** detectan las sensaciones de calor y frío. Los estímulos potencialmente nocivos como el dolor, el calor y el frío extremos son mediados por los **nocirreceptores**. El término **quimiorreceptor** designa receptores estimulados por un cambio en la composición química del ambiente en el cual están situados. Éstos comprenden los receptores para el gusto y el olfato así como los receptores viscerales como los que son sensibles a los cambios en las concentraciones plasmáticas de O_2, pH y osmolalidad. Los **fotorreceptores** son los presentes en los bastones y los conos de la retina que responden a la luz.

En este capítulo se describen principalmente las características de los receptores cutáneos que median las sensaciones de tacto, presión, dolor y temperatura, la forma en que generan impulsos en neuronas aferentes y las vías centrales que median o modulan la información proveniente de estos receptores. Puesto que el dolor es uno de los principales motivos por los cuales una persona consulta a un médico, este tema es objeto de considerable atención en este capítulo. En el capítulo 12 se describen los receptores que intervienen en la modalidad somatosensitiva de la propiocepción ya que desempeñan papeles clave en el control del equilibrio, la postura y el movimiento de las extremidades.

RECEPTORES SENSITIVOS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

MECANORRECEPTORES CUTÁNEOS

Los receptores sensitivos pueden ser terminaciones dendríticas especializadas de las fibras nerviosas aferentes y a menudo se asocian a las células no neurales que los rodean para formar un **órgano sensitivo**. El tacto y la presión son percibidos por cuatro tipos de mecanorreceptores (fig. 8-1). Los **corpúsculos de Meissner** son dendritas encapsuladas en el tejido conjuntivo y responden a cambios de la textura y a las vibraciones lentas. Las **células de Merkel** son terminaciones dendríticas expandidas y responden a la presión y al tacto sostenido. Los **corpúsculos de Ruffini** son terminaciones dendríticas acrecentadas con cápsulas alargadas y responden a la presión sostenida. Los **corpúsculos de Pacini** constan de terminaciones dendríticas no mielinizadas de una fibra nerviosa sensitiva, de 2 µm de diámetro, encapsuladas por láminas concéntricas de tejido conjuntivo que le confieren al órgano el aspecto de una cebolla de coctel. Estos receptores responden a la presión profunda y a la vibración rápida. Los nervios sensoriales de estos mecanorreceptores son las fibras mielinizadas Aα y Aβ cuyas velocidades de conducción fluctúan de alrededor de 70-120 a cerca de 40-75 m/s, respectivamente.

NOCIRRECEPTORES

Algunos receptores sensitivos cutáneos no son órganos especializados sino más bien terminaciones nerviosas libres. Las sensaciones al dolor y la temperatura se originan en dendritas no mielinizadas de neuronas sensitivas situadas en toda la piel lampiña y vellosa lo mismo que en el tejido más profundo. Los nocirreceptores pueden dividirse en varios tipos. Los **nocirreceptores mecánicos** responden a la presión intensa (p. ej., por un objeto cortante). Los **nocirreceptores térmicos** son activados por temperaturas cutáneas superiores a 42°C o por el frío intenso. Los **nocirreceptores sensibles a estímulos químicos** responden a diversas sustancias químicas como bradicinina, histamina, acidez notable y sustancias ambientales irritantes. Los **nocirreceptores polimodales** responden a combinaciones de estos estímulos.

CUADRO 8-1 Modalidades sensitivas principales

Sistema sensorial	Modalidad	Energía del estímulo	Clase de receptor	Tipos de células receptoras
Somatosensitiva	Tacto	Golpecitos, aleteo de 5 a 40 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Meissner
Somatosensitiva	Tacto	Movimiento	Mecanorreceptor cutáneo	Receptores de folículo piloso
Somatosensitiva	Tacto	Presión profunda, vibración 60-300 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculo de Pacini
Somatosensitiva	Tacto	Tacto, presión	Mecanorreceptor cutáneo	Células de Merkel
Somatosensitiva	Tacto	Presión sostenida	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Ruffini
Somatosensitiva	Propiocepción	Distensión	Mecanorreceptor	Husos musculares
Somatosensitiva	Propiocepción	Tensión	Mecanorreceptor	Órgano tendinoso de Golgi
Somatosensitiva	Temperatura	Térmica	Termorreceptor	Receptores al frío y la tibieza
Somatosensitiva	Dolor	Química, térmica y mecánica	Quimiorreceptor, termorreceptor y mecanorreceptor	Receptores polimodales o nocirreceptores químicos, térmicos y mecánicos
Somatosensitiva	Prurito	Química	Quimiorreceptor	Nocirreceptor químico
Visual	Vista	Luminosa	Fotorreceptor	Bastones, conos
Auditivo	Audición	Sonido	Mecanorreceptor	Células pilosas (cóclea)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración angular	Mecanorreceptor	Células pilosas (conductos semicirculares)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración lineal, gravedad	Mecanorreceptor	Células pilosas (órganos de otolito)
Olfativo	Olfato	Química	Quimiorreceptor	Neurona somatosensitiva olfativa
Gustativo	Gusto	Química	Quimiorreceptor	Botones gustativos

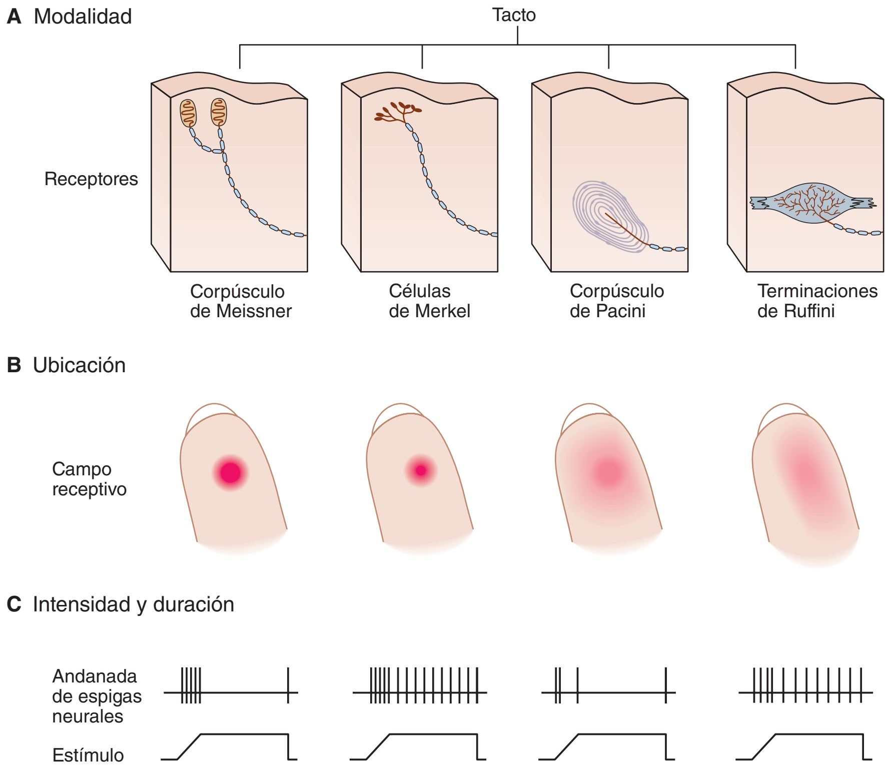


FIGURA 8-1 Los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos elementales de los estímulos: modalidad, ubicación (campo receptivo), intensidad y duración (cronología). A) La mano humana tiene cuatro tipos de mecanorreceptores; su activación combinada produce la sensación de contacto con un objeto. La activación selectiva de las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini producen la sensación de presión constante; la activación selectiva de los corpúsculos de Meissner y de Pacini produce sensación de hormigueo y una sensación vibratoria. **B)** La ubicación de un estímulo es codificada por la distribución espacial de la población de receptores activados. Un receptor se descarga sólo cuando se toca la piel cercana a sus terminaciones sensitivas. Estos campos receptivos de los mecanorreceptores (que se muestran como zonas rojas en las yemas de los dedos) difieren en tamaño y en la respuesta al tacto. Las células de Merkel y los corpúsculos de Meissner proporcionan la ubicación más precisa ya que tienen los campos receptivos más pequeños y son más sensibles a la presión aplicada por una sonda pequeña. **C)** La intensidad del estímulo es señalada por las velocidades de descarga de los receptores individuales; la duración del estímulo es señalada por el periodo que dura la descarga. Las andanadas de espigas indican potenciales de acción desencadenados por la presión con una pequeña sonda en el centro de cada campo receptivo. Los corpúsculos de Meissner y de Pacini se adaptan con rapidez, los otros lo hacen con lentitud. (De Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Los impulsos provenientes de los nocirreceptores son transmitidos a través de dos tipos de fibras, las fibras Aδ que tienen una capa de mielina delgada (2 a 5 μm de diámetro) y que conducen los impulsos a velocidades de ~12 a 35 m/s y las fibras C no mielinizadas (de 0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen impulsos a bajas velocidades de ~0.5 a 2 m/s. La activación de las fibras Aδ, que liberan **glutamato**, intervienen en el **primer dolor** (también llamado **dolor rápido** o **dolor epicrítico**) que es una respuesta rápida y que media el aspecto discriminador del dolor o la capacidad para localizar el lugar y la intensidad del estímulo nocivo. La activación de las fibras C, que libera una combinación de glutamato y **sustancia P**, interviene en el **segundo dolor** tardío (también llamado **dolor lento** o **dolor protopático**) que es la sensación sorda, intensa, difusa y desagradable asociada a un estímulo nocivo. El **prurito** y las **cosquillas** también están relacionados con la sensación al dolor **(véase Recuadro clínico 8-1)**.

Existen diversos receptores situados en las terminaciones de los nervios sensitivos nociceptivos que responden a estímulos térmicos, mecánicos o químicos nocivos **(fig. 8-2)**. Muchos de éstos son parte de una familia de conductos catiónicos no selectivos llamados conductos de **potencial de receptor transitorio** (TRP). Esto incluye receptores de **TRPV1** (la V hace referencia a un grupo de sustancias químicas llamado **vainilloides**) que son activados por el calor intenso, los ácidos y las sustancias químicas como la **capsaicina** (el principio activo de los pimientos y un ejemplo de un vainilloide). Los receptores TRPV1 también pueden ser activados indirectamente por la activación inicial de los receptores TRPV3 presentes en los queratinocitos de la piel. Los estímulos nocivos de origen mecánico, por frío y químicos pueden activar los receptores **TRPA1** (A, por **ankirina**) presentes en las terminaciones nerviosas sensitivas. Las terminaciones nerviosas sensitivas también tienen **receptores de conducto iónico que perciben ácido** (**ASIC**, *acid sensing ion channel*) que son activados por cambios del pH dentro de un intervalo fisiológico y pueden ser los receptores dominantes que median el dolor provocado por el ácido. Además de la activación directa de los receptores sobre las terminaciones nerviosas, algunos estímulos nociceptivos liberan moléculas intermedias que luego activan receptores en la terminación nerviosa. Por ejemplo, los estímulos mecánicos nociceptivos causan la liberación de ATP el cual ejerce su acción sobre los **receptores purinérgicos** (p. ej., P2X, un receptor ionotrópico y P2Y, un receptor acoplado a proteína G). La **cinasa A de receptor de tirosina** (**TrkA**) es activada por el **factor de crecimiento nervioso** (**NGF**, *nerve growth factor*) que es liberado como resultado de lesión del tejido.

RECUADRO CLÍNICO 8-1

Prurito y cosquillas

La comezón (**prurito**) no representa un problema importante para las personas sanas, pero el prurito intenso que es difícil de tratar se presenta en padecimientos como insuficiencia renal crónica, algunas formas de hepatopatía, dermatitis atópica e infección por VIH. Se puede identificar en la piel mediante una cartografía cuidadosa de los puntos pruriginosos, sobre todo en zonas donde existen muchas terminaciones libres formadas por fibras nerviosas no mielinizadas. Además, se han demostrado fibras específicas para el prurito en el haz espinotalámico ventrolateral. Éste y otros datos implican la existencia de una vía específica para el prurito. La estimulación relativamente leve, sobre todo si es producida por algo que se mueve a través de la piel, produce prurito y cosquillas. Es interesante que una sensación de cosquilla suela considerarse como placentera, en tanto que el prurito es molesto y el dolor es desagradable. El prurito puede producirse no sólo por la estimulación mecánica local repetida de la piel sino también por diversas sustancias químicas como **histamina** y cininas como **bradicinina** que son liberadas en la piel en respuesta a la lesión del tejido. Las cininas ejercen sus efectos mediante la activación de dos tipos de receptores acoplados a la proteína G: B_1 y B_2. La activación de los receptores B_2 a la bradicinina es un fenómeno corriente abajo en la activación del **receptor activado por proteasa-2** (**PAR-2**), que desencadena una respuesta nociceptiva y una pruritógena.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El rascado simple alivia el prurito porque activa las fibras aferentes grandes de conducción rápida que controlan la transmisión en el asta dorsal de una manera análoga a la inhibición del dolor por la estimulación de aferentes similares. Los **antihistamínicos** son eficaces para reducir el prurito relacionado con una reacción alérgica. En un modelo en ratones que muestra una conducta de rascado en respuesta a la activación de los receptores PAR-2, el tratamiento con un antagonista de receptor B_2 redujo la conducta de rascado. Los antagonistas de receptores B_2 pueden ser un tratamiento útil para tratar los trastornos pruriginosos.

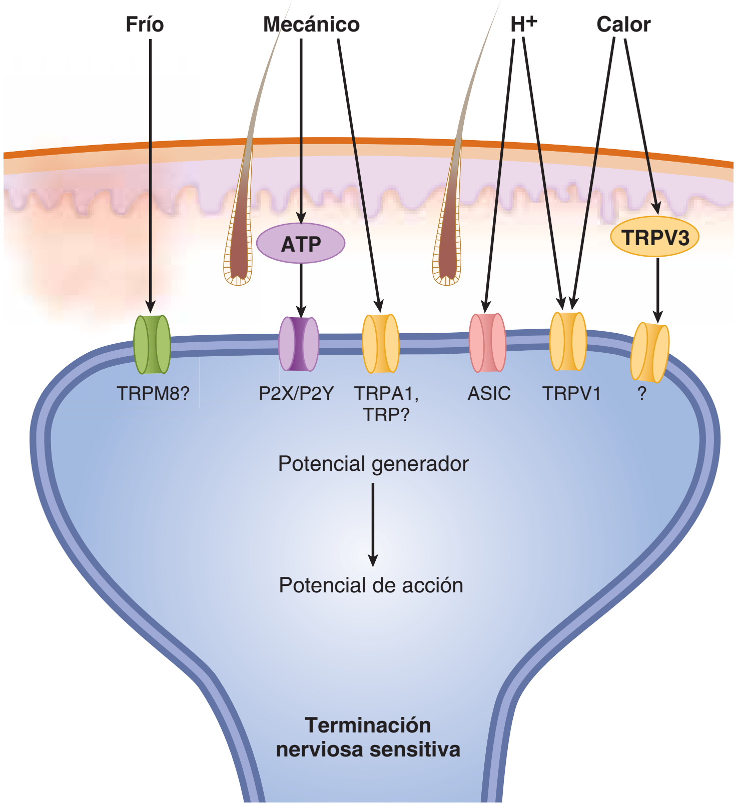


FIGURA 8-2 Receptores en las terminaciones nerviosas no mielinizadas nociceptivas de la piel. Los estímulos nociceptivos (p. ej., el calor) pueden activar algunos receptores directamente debido a la transducción de la energía del estímulo por los receptores [p. ej., el conducto del potencial de receptor transitorio (TRP) TRPV1] o de manera indirecta por la activación de los conductos de TRP sobre los queratinocitos (p. ej., TRPV3). Los nocirreceptores (p. ej., mecanorreceptores) también pueden ser activados por la liberación de moléculas intermedias (p. ej., ATP). ASIC, conducto iónico sensible a ácido; P2X, purinorreceptor ionotrópico; P2Y, receptor purinérgico acoplado a proteína G.

Las terminaciones nerviosas también tienen diversos receptores que responden a mediadores inmunitarios los cuales son liberados en respuesta a la lesión de los tejidos. Estos son los receptores B_1 y B_2 (bradicinina), los receptores prostanoides (prostaglandinas) y los receptores de citocinas (interleucinas). Estos receptores son mediadores del **dolor inflamatorio**.

TERMORRECEPTORES

Los **receptores al frío** inocuo se ubican en las terminaciones dendríticas de las fibras Aδ y las fibras C, en tanto que los **receptores al calor** inocuo se localizan en las fibras C. Los experimentos cartográficos muestran que la piel tiene puntos definidos sensibles al frío y sensibles al calor. Los puntos sensibles al frío son cuatro a 10 veces más numerosos que los sensibles al calor. El umbral para la activación de los receptores al calor es 30°C y aumenta su velocidad de descarga a medida que la temperatura de la piel se incrementa a 46°C. Los receptores al frío están inactivos a temperaturas de 40°C, pero luego aumentan constantemente su velocidad de descarga conforme la temperatura de la piel desciende a casi 24°C. A medida que disminuye más la temperatura de la piel, la frecuencia de descarga de los receptores al frío se reduce hasta que la temperatura llega a 10°C. Por debajo de esa temperatura, se desactivan y el frío se convierte en un anestésico local eficaz.

El receptor que es activado por el frío moderado es el **TRPM8**. La M designa el **mentol**, el componente de la menta que le confiere su sabor "fresco". Los receptores **TRPV4** son activados por temperaturas tibias de hasta 34°C; los receptores **TRPV3** responden a temperaturas un poco más altas de 35 a 39°C.

GENERACIÓN DE IMPULSOS EN LOS RECEPTORES CUTÁNEOS

La forma en que los receptores sensitivos generan potenciales de acción en los nervios que los inervan es variable y depende de la complejidad del órgano sensorial. En la piel, se ha estudiado con algún detalle el corpúsculo de Pacini. La vaina de mielina del nervio sensitivo comienza en el interior del corpúsculo (fig. 8-3). El primer nódulo de Ranvier también está situado en su interior; el segundo suele ubicarse cerca del punto en el cual la fibra nerviosa sale del corpúsculo.

POTENCIALES GENERADORES

Cuando se aplica una presión leve al corpúsculo de Pacini, se registra un potencial despolarizante no propagado que se parece a un potencial postsináptico excitador (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*). A éste se le llama **potencial generador** o **potencial de receptor** (fig. 8-3). A medida que aumenta la presión, se incrementa la magnitud del potencial de receptor y el receptor convierte la energía mecánica en una respuesta eléctrica, cuya magnitud es proporcional a la intensidad del estímulo. Por consiguiente, se describen las respuestas como **potenciales graduados** más que de todo o nada como en el caso de un **potencial de acción**. Cuando la magnitud del potencial generador llega a casi 10 mV, se produce un potencial de acción en el primer nódulo de Ranvier. Después se repolariza el nervio. Si el potencial generador es lo suficientemente grande, la neurona se descarga de nuevo tan pronto como se repolariza y continúa descargándose mientras el potencial generador sea lo suficientemente grande para llevar al potencial de membrana del nódulo al nivel de descarga. Por consiguiente, el nudo convierte la respuesta graduada del receptor en potenciales de acción cuya frecuencia es proporcional a la magnitud del estímulo aplicado.

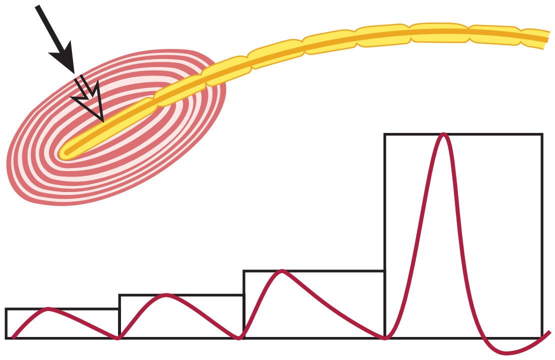


FIGURA 8-3 Demostración de que el potencial generador en un corpúsculo de Pacini se origina en la terminal nerviosa no mielinizada. Se muestran las respuestas eléctricas a las presiones (flecha negra) de 1, 2×, 3× y 4×. El estímulo más potente producido por un potencial de acción en el nervio sensitivo, que se origina en el centro del corpúsculo. (Reproducida de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. McGraw-Hill, 2010.)

CODIFICACIÓN SENSORIAL

La conversión de un estímulo del receptor a una sensación reconocible se denomina **codificación sensorial**. Todos los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración. La **modalidad** es el tipo de energía permitida por el estímulo. La **ubicación** es el lugar del cuerpo o el espacio donde se originó el estímulo. La **intensidad** es señalada por la amplitud de la respuesta o la frecuencia de generación del potencial de acción. La **duración** alude al tiempo desde el inicio hasta el final de la respuesta en el receptor. Estos atributos de codificación sensorial se muestran para la modalidad del tacto en la figura 8-1.

Cuando se estimula el nervio de un receptor sensorial (sensitivo) específico, la sensación desencadenada es la correspondiente a la de la especialización del receptor no importa cómo o dónde se inicie la actividad en el nervio. Este principio, enunciado primeramente por Johannes Müller en 1835, se ha denominado **ley de energías específicas de nervio**. Por ejemplo, si el nervio sensitivo de un corpúsculo de Pacini en la mano es estimulado por presión en el codo o por irritación por un tumor en el plexo braquial, la sensación desencadenada es el tacto. El principio general de las energías específicas de nervio sigue siendo uno de los fundamentos de la fisiología sensorial.

MODALIDAD

Los seres humanos tienen cuatro clases básicas de receptores basadas en su sensibilidad a una forma predominante de energía: mecánica, térmica, electromagnética o química. La forma específica de energía a la cual un receptor es más sensible se denomina **estímulo adecuado**. Por ejemplo, el estímulo adecuado para los bastones y los conos en el ojo es la luz (un ejemplo de energía electromagnética). Los receptores responden a formas de energía diferentes a las de sus estímulos adecuados, pero el umbral para estas respuestas inespecíficas es mucho más alto. La presión sobre el globo ocular estimulará bastones y conos, por ejemplo, el umbral de estos receptores a la presión es mucho más alto que el umbral de los receptores a la presión presentes en la piel.

UBICACIÓN

El término **unidad sensitiva** designa un solo axón sensitivo y todas sus ramas periféricas. Estas ramas tienen un número variable pero pueden ser numerosas, sobre todo en la sensibilidad cutánea. El **campo receptivo** de una unidad sensorial es la distribución espacial en la cual un estímulo produce una respuesta en esta unidad (fig. 8-1). La representación de los sentidos en la piel es en puntos. Si se obtiene un mapa detallado de la piel, milímetro a milímetro, con un pelo fino, se produce una sensación de tacto en los puntos superpuestos a estos receptores al tacto. No se desencadena ninguno en las zonas interpuestas. Asimismo, las sensaciones a la temperatura y el dolor son producidas por la estimulación de la piel solamente sobre los puntos donde están situados los receptores de estas modalidades. En la córnea y la esclerótica adyacente del ojo, el área de superficie inervada por una sola unidad sensorial mide de 50 a 200 mm^2. El área inervada por una unidad sensorial por lo general se superpone y se interdigita con las zonas inervadas por otras.

Uno de los mecanismos más importantes que permiten localizar el lugar de un estímulo es la **inhibición lateral**. La información proveniente de neuronas sensitivas cuyos receptores están en el borde periférico del estímulo es inhibida en comparación con la información de las neuronas sensitivas en el centro del estímulo. Por consiguiente, la inhibición lateral intensifica el contraste entre el centro y la periferia de una zona estimulada e incrementa la capacidad del cerebro para ubicar un impulso sensorial. La inhibición lateral es inherente a la **discriminación de dos puntos** **(véase Recuadro clínico 8-2)**.

INTENSIDAD

La intensidad de la sensación está determinada por la amplitud del estímulo que se aplica al receptor. Esto se ilustra en la **figura 8-4**. A medida que se aplica más presión en la piel, el potencial del receptor en el mecanorreceptor aumenta (no se muestra) y también se incrementa la frecuencia de los potenciales de acción en un solo axón que transmite información al SNC. Además de incrementar la frecuencia de descarga en un solo axón, la mayor intensidad de la estimulación también alistará más receptores hacia el campo receptivo.

RECUADRO CLÍNICO 8-2

Exploración neurológica

El tamaño de los campos receptivos para el tacto leve puede medirse mediante la **prueba de discriminación de dos puntos**. En este procedimiento, se colocan simultáneamente en la piel las dos puntas de un calibrador y se mide la distancia mínima entre las dos puntas del calibrador que pueden percibirse como puntos de estimulación diferentes. A esto se le conoce como **umbral de discriminación de dos puntos**. Si la distancia es muy pequeña, cada punta del calibrador está tocando el campo receptivo de sólo una neurona sensitiva. Si la distancia entre los puntos de estimulación es menor a este umbral, sólo se podrá percibir un punto de estimulación. Por consiguiente, el umbral de discriminación de dos puntos es una medida de la **agudeza táctil**. La magnitud de los umbrales de discriminación de dos puntos varía de un lugar a otro en el cuerpo y es más pequeña donde los receptores al tacto son más abundantes. Los puntos de estímulo en el dorso, por ejemplo, deben estar separados por lo menos 65 mm para que se puedan distinguir como diferentes, en tanto que en las yemas de los dedos se reconocen dos estímulos si están separados por un mínimo de 2 mm. Las personas ciegas se benefician de la agudeza táctil de las yemas de los dedos que facilita la capacidad de leer con el método de Braille; los puntos que forman los símbolos en Braille están separados 2.5 mm. Se utiliza la discriminación de dos puntos para poner a prueba la integridad del **sistema del cordón dorsal** (**lemnisco interno**), la vía central para el tacto y la propiocepción.

Se valora la **sensibilidad vibratoria** mediante la aplicación de un diapasón vibrante (128 Hz) en la piel de las yemas de los dedos, en la punta del dedo del pie o en las prominencias óseas de los dedos del pie. La respuesta normal es una sensación de "zumbido". La sensación es más intensa sobre los huesos. Se utiliza también el término **palestesia** para describir esta capacidad de sentir las vibraciones mecánicas. Los receptores que intervienen son los receptores al tacto, sobre todo los **corpúsculos de Pacini**, pero también es necesario un factor tiempo. Un patrón de estímulos de presión rítmica se interpreta como vibración. Los impulsos que intervienen en la sensación vibratoria son transportados en los cordones dorsales. La degeneración de esta parte de la médula espinal ocurre en la diabetes mal controlada, anemia perniciosa, deficiencias de vitamina B_{12} o la tabes dorsal en etapa temprana. La elevación del umbral para los estímulos vibratorios es un síntoma temprano de esta degeneración. La sensación vibratoria y la propiocepción están íntimamente relacionadas; cuando disminuye una, lo mismo ocurre con la otra.

La **estereognosia** es la percepción de la forma y la naturaleza de un objeto sin mirarlo. Las personas normales identifican con facilidad obje\tos como llaves y monedas de diversas denominaciones. Esta capacidad depende de la integridad de la sensación táctil y de presión y es afectada cuando se lesionan los cordones dorsales. La imposibilidad para identificar un objeto mediante el tacto se denomina **agnosia táctil**. También tiene un componente cortical importante; la estereognosia alterada es signo inicial de daño de la corteza cerebral y a veces ocurre cuando no hay ningún defecto detectable en la sensación de tacto y presión cuando hay una lesión de la corteza somatosensitiva primaria. La estereoagnosia también se expresa en la imposibilidad de identificar un objeto con la vista (**agnosia visual**), la imposibilidad de identificar sonidos o palabras (**agnosia auditiva**) o el color (**agnosia al color**) o bien, la imposibilidad de identificar la ubicación o posición de una extremidad (**agnosia para la posición**).

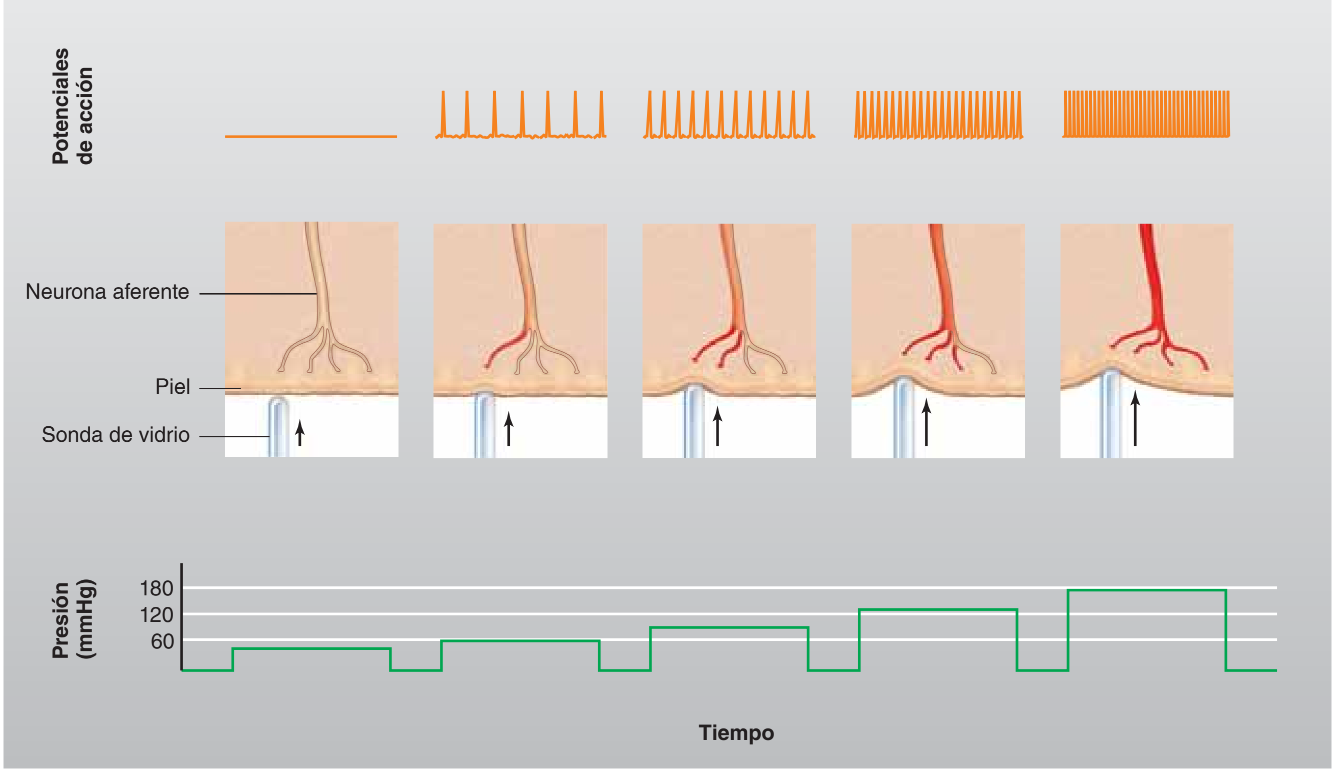


FIGURA 8-4 Relación entre el estímulo y la frecuencia del impulso en una fibra aferente. Los potenciales de acción en una fibra aferente de un mecanorreceptor de una unidad sensorial individual aumentan en frecuencia a medida que las ramas de la neurona aferente son estimuladas por la presión de magnitud creciente. (De Widmaier EP, Raf H, Strang KT: Vander's *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

A medida que aumenta la fuerza del estímulo, tiende a propagarse en una zona extensa y por lo general no sólo activa los órganos sensoriales que están en contacto inmediato con el mismo sino también "alista" los de la zona circundante. Asimismo, estímulos débiles activan a los receptores con los umbrales más bajos y los estímulos más potentes también activan a los receptores con umbrales más altos. Algunos de los receptores activados son parte de la misma unidad sensorial y por tanto aumenta la frecuencia del impulso en la unidad. Debido a la imbricación y a la interdigitación de una unidad con otra, los receptores de otras unidades también son estimulados y en consecuencia se disparan más unidades. De esta manera, se activan más vías aferentes, lo cual se interpreta en el cerebro como un aumento de la intensidad de la sensación.

DURACIÓN

Si un estímulo de fuerza constante se mantiene en un receptor sensitivo, la frecuencia de los potenciales de acción en su nervio sensitivo disminuye con el tiempo. A este fenómeno se le conoce como **adaptación del receptor** o **desensibilización**. El grado donde ocurre la adaptación varía de un sentido a otro. Los receptores pueden clasificarse en **receptores de adaptación rápida** (**fásicos**) y **de adaptación lenta** (**tónica**). Esto se ilustra para los diferentes tipos de receptores al tacto en la figura 8-1. Los corpúsculos de Meissner y de Pacini son ejemplos de receptores de adaptación rápida, y las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini son ejemplos de receptores de adaptación lenta. Otros ejemplos de receptores de adaptación lenta son los husos musculares y los nocirreceptores. Diferentes tipos de adaptación sensorial posiblemente tienen alguna utilidad para el individuo. El tacto leve produciría distracciones si fuese persistente; y, a la inversa, la adaptación lenta de los impulsos del huso es necesaria para mantener la postura. Asimismo, los impulsos provenientes de los nocirreceptores proporcionan una advertencia que perdería su utilidad si se adaptara y desapareciera.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

El componente sensorial de una exploración neurológica comprende la valoración de diversas modalidades sensitivas como son el tacto, la propiocepción, el sentido de la vibración y el dolor. La función sensorial cortical puede valorarse colocando objetos conocidos en las manos de un paciente y pidiéndole que los identifique con los ojos cerrados. En el Recuadro clínico 8-2 se describen algunas de las valoraciones frecuentes que se realizan en una exploración neurológica.

DOLOR

Uno de los motivos más frecuentes por los que una persona consulta al médico es porque tiene dolor. El dolor fue designado por Sherrington como "el complemento físico de un reflejo protector imperativo". Los estímulos dolorosos por lo general inician respuestas de retirada y evitación potentes. El dolor difiere de otras sensaciones porque emite una advertencia de que algo está mal, tiene prioridad sobre otras señales y conlleva un afecto desagradable. Es inmensamente complejo pues cuando se lesiona el tejido, se sensibilizan y se

RECUADRO CLÍNICO 8-3

Dolor crónico

Un estudio publicado en 2009 en *Scientific American* indicaba que 10 a 20% de las poblaciones estadounidenses y europeas presentaban **dolor crónico**; 59% de estas personas son mujeres. De los hombres que participaron en una encuesta de médicos de atención primaria, solo 15% señalaron que se sentían cómodos tratando a pacientes con dolor crónico y 41% dijeron que esperaban hasta que los pacientes específicamente pidieran analgésicos narcóticos antes de recetarlos. Casi 20% de los adultos con dolor crónico indicaron que habían acudido a un terapeuta de medicina alternativa. Los factores de riesgo para el dolor crónico del cuello y el dorso son envejecimiento, género femenino, ansiedad, trabajos repetidos, obesidad, depresión, levantamiento de objetos pesados y uso de nicotina. Un ejemplo de dolor crónico es el **dolor neuropático** que puede presentarse cuando se lesionan las fibras nerviosas. El daño nervioso puede causar una respuesta inflamatoria por activación de la microglia en la médula espinal. Por lo general es un trastorno dolorosísimo y difícil de tratar. Por ejemplo, en la **causalgia** ocurre un dolor urente espontáneo mucho después de lesiones aparentemente triviales. El dolor se suele acompañar de **hiperalgesia** y **alodinia**. La **distrofia simpática refleja** también puede presentarse. En este trastorno, la piel en la zona afectada está delgada y brillante y tiene el pelo más crecido. Esto puede deberse a los brotes y a la proliferación final de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas hacia los ganglios de la raíz dorsal de los nervios somatosensitivos de la zona lesionada.

La descarga simpática desencadena entonces dolor. Por consiguiente, al parecer se han formado cortocircuitos en la periferia y las fibras alteradas pertinentes son estimuladas por la noradrenalina al nivel del ganglio de la raíz dorsal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El dolor crónico suele ser resistente a la mayor parte de las modalidades de tratamiento habitual como **antiinflamatorios no esteroideos** e incluso como **opiáceos**. En los nuevos métodos para tratar el dolor crónico, algunas modalidades de tratamiento se enfocan en la transmisión sináptica en las vías nociceptivas y la transducción somatosensitiva periférica. El TRPV1, un receptor de capsaicina, es activado por estímulos nocivos tales como calor, fotones y productos de inflamación. Los **parches transdérmicos de capsaicina** o cremas reducen el dolor al agotar el aporte de sustancia P en los nervios. Nav1.8 (un conducto de sodio resistente a la tetrodotoxina y controlado por voltaje) se asocia singularmente a neuronas nociceptivas en los ganglios de la raíz dorsal. La **lidocaína** y la **mexiletina** son útiles en algunos casos de dolor crónico y pueden actuar bloqueando este conducto. La **ralfinamida**, un antagonista de los conductos de sodio, se está investigando como tratamiento potencial del dolor neuropático. La **ziconotida**, un antagonista de los conductos de Ca^{2+} de tipo N controlado por voltaje, fue aprobada para la analgesia intratecal en pacientes con dolor crónico persistente a tratamiento. La **gabapentina** es un fármaco anticonvulsivo, análogo de GABA; se ha demostrado que es eficaz para tratar el **dolor inflamatorio** y neuropático al actuar sobre los conductos de Ca^{2+} controlados por voltaje. El **topiramato**, un antagonista de los conductos de Na^+, es otro ejemplo de un fármaco anticonvulsivo que se puede utilizar para tratar las cefaleas de tipo **migraña**. Los **antagonistas de receptor NMDA** se pueden administrar simultáneamente con un opiáceo para reducir la tolerancia a éste. Los **canabinoides** endógenos tienen acciones analgésicas además de sus efectos eufóricos. Los fármacos que actúan sobre los receptores CB_2 que carecen de efectos eufóricos se están investigando para el tratamiento del dolor neuropático.

organizan vías nociceptivas centrales lo que lleva al **dolor crónico** o persistente (véase Recuadro clínico 8-3).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Para fines científicos y clínicos, la *International Association for the Study of Pain* (IASP) define al **dolor** como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a lesión real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de tal daño”. Se debe distinguir del término **nocicepción** que la IASP define como la actividad inconsciente desencadenada por un estímulo doloroso que se aplica a los receptores sensitivos.

El dolor suele clasificarse como **fisiológico** o **agudo** y **patológico** o **dolor crónico**, que comprende **dolor inflamatorio** y **dolor neuropático**. El dolor agudo suele tener un inicio súbito y cede durante el proceso de cicatrización; puede considerarse “dolor bueno” porque representa un mecanismo protector importante. El reflejo de retirada es un ejemplo de la expresión de esta función protectora del dolor.

El dolor crónico puede considerarse “dolor malo” pues persiste mucho tiempo después del restablecimiento tras una lesión y suele ser resistente a los analgésicos de uso común, tales como los **antinflamatorios no esteroideos** (**NSAID**, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) y los **opiáceos**. El dolor crónico puede deberse a una lesión nerviosa (dolor neuropático) como la de la neuropatía diabética, la lesión nerviosa provocada por toxinas y la isquemia. La **causalgia** es un tipo de dolor neuropático (véase Recuadro clínico 8-3).

HIPERALGESIA Y ALODINIA

El dolor suele acompañarse de **hiperalgesia** y **alodinia**. La hiperalgesia es una respuesta acentuada a un estímulo nocivo, y la alodinia es una sensación de dolor en respuesta a un estímulo normalmente inocuo. Un ejemplo de este último es la sensación de dolor por una

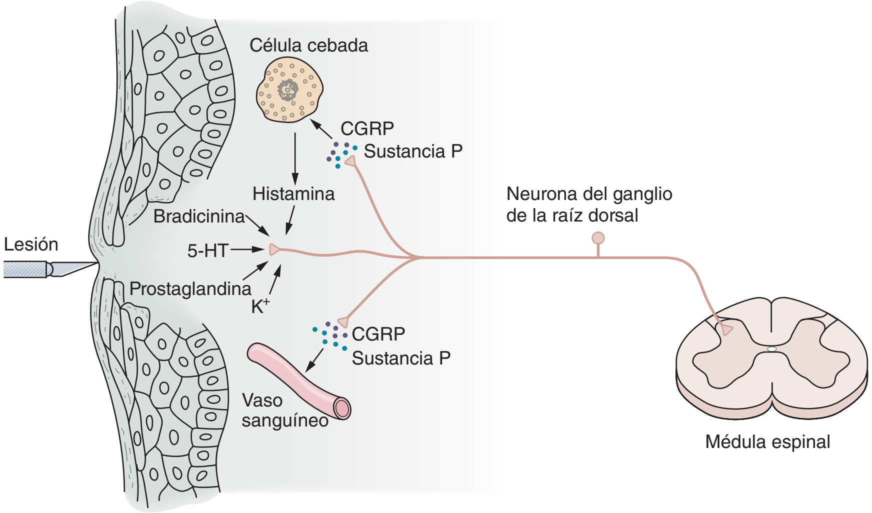


FIGURA 8-5 Los mediadores químicos son liberados en respuesta al daño de los tejidos y pueden sensibilizar o activar directamente a los nocirreceptores. Estos factores contribuyen a la hiperalgesia y a la alodinia. La lesión del tejido libera bradicinina y prostaglandina que sensibilizan o activan a los nocirreceptores, los cuales, a su vez, liberan sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La sustancia P actúa sobre las células cebadas y produce desgranulación y liberación de histamina, la cual activa a los nocirreceptores. La sustancia P produce extravasación de plasma y el CGRP dilata los vasos sanguíneos; el edema resultante origina la liberación adicional de bradicinina. La serotonina (5-HT) es liberada por las plaquetas y activa a los nocirreceptores. (De Lembeck F: CIBA Foundation Symposium, London: Pitman Medical; Summit, NJ, 1981.)

ducha con agua tibia cuando la piel está lesionada por una quemadura solar.

La hiperalgesia y la alodinia significan un aumento de la sensibilidad de las fibras aferentes nociceptivas. La figura 8-5 muestra de qué manera las sustancias químicas liberadas en el lugar de la lesión pueden también activar directamente los receptores presentes en las terminaciones nerviosas sensitivas y dar origen a dolor inflamatorio. Las células lesionadas también liberan sustancias químicas como K^+ que directamente despolarizan terminaciones nerviosas y vuelven más reactivos a los nocirreceptores (**sensibilización**). Las células lesionadas también liberan bradicinina y sustancia C, lo cual sensibiliza más las terminales nociceptivas. La histamina es liberada por las células cebadas, la serotonina (5-HT) de las plaquetas y las prostaglandinas por las membranas celulares, todas las cuales contribuyen al proceso inflamatorio y activan o sensibilizan a los nocirreceptores. Algunas sustancias liberadas ejercen su acción liberando otra (p. ej., la bradicinina activa las terminaciones nerviosas Aδ y se incrementa la síntesis y la liberación de prostaglandinas). La prostaglandina E_2 (un metabolito del ácido araquidónico producido por la acción de la ciclooxigenasa) es liberada por las células lesionadas y origina hiperalgesia. Es por esto que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la ciclooxigenasa) alivian el dolor.

Además de la sensibilización de las terminaciones nerviosas por mediadores químicos, ocurren otros cambios diversos en la periferia y el SNC que pueden contribuir al dolor crónico. El factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*) liberado por la lesión de los tejidos es captado por las terminaciones nerviosas y transportado en dirección retrógrada a los cuerpos de las células en los ganglios de la raíz dorsal donde puede alterar la expresión génica. El transporte es facilitado por la activación de los receptores TrkA en las terminaciones nerviosas. En los ganglios de la raíz dorsal, el NGF aumenta la producción de sustancia P y convierte las neuronas no nociceptivas en neuronas nociceptivas (un cambio fenotípico). El NGF también influye en la expresión de un conducto del sodio resistente a la tetrodotoxina (**Nav 1.8**) en los ganglios de la raíz dorsal, aumentando más la actividad.

Las fibras nerviosas lesionadas experimentan formación de brotes, de manera que las fibras de receptores al tacto forman sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula que normalmente reciben sólo impulsos nociceptivos (véase adelante). Esto explica por qué estímulos inocuos pueden desencadenar dolor después de la lesión. La liberación combinada de sustancia P y glutamato por las aferentes nociceptivas en la médula espinal produce la activación excesiva de **receptores de NMDA** (***N*-metil-*D*-aspartato**) en las neuronas medulares, un fenómeno llamado “finalización” que da por resultado un aumento de la actividad en las vías de transmisión del dolor. Otro cambio en la médula espinal se debe a la activación de la **microglia** cerca de las terminaciones nerviosas aferentes en la médula espinal mediante la liberación de transmisores de los aferentes sensitivos. Esto, a su vez, da por resultado la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que modulan el procesamiento del dolor al afectar la liberación presináptica de neurotransmisores y la excitabilidad postsináptica. Hay receptores P2X en la microglia; los antagonistas de estos receptores pueden ser un tratamiento útil para el dolor crónico.

DOLOR PROFUNDO Y VISCERAL

La principal diferencia entre el dolor superficial y profundo o visceral es la índole del dolor desencadenado por los estímulos nocivos. Esto probablemente se debe a una deficiencia relativa de fibras nerviosas Aδ en las estructuras profundas, de manera que se produce escaso dolor agudo rápido. Además, el dolor profundo y el dolor visceral no están bien circunscritos, producen náuseas y a menudo se acompañan de diaforesis y cambios de la tensión arterial. El dolor puede ser desencadenado en condiciones experimentales por el periostio y los ligamentos mediante la inyección de solución salina hipertónica en ellos. El dolor producido de esta manera inicia la contracción refleja de músculos estriados cercanos. Esta contracción refleja es similar al espasmo muscular relacionado con lesiones de huesos, tendones y articulaciones. Los músculos con contracción estacionaria se vuelven isquémicos y la isquemia estimula los receptores al dolor en los músculos. El dolor, a su vez, inicia más espasmo y se establece un ciclo vicioso.

El dolor visceral, además de no estar bien circunscrito, ser desagradable y acompañarse de náuseas y síntomas autonómicos, suele irradiarse a otras zonas. El sistema nervioso autónomo, al igual que el somático, tiene componentes aferentes, estaciones integradoras centrales y vías efectoras. Los receptores al dolor y las otras modalidades sensoriales presentes en las vísceras son similares a los de la piel, pero hay diferencias notables en su distribución. No hay propioceptores en las vísceras y son escasos los receptores a la temperatura y al tacto. Hay nocirreceptores presentes, aunque tienen una distribución más escasa que en las estructuras somáticas.

Las fibras aferentes de estructuras viscerales llegan al SNC a través de nervios simpáticos y parasimpáticos. Sus cuerpos celulares están situados en los ganglios de la raíz dorsal y en los ganglios nerviosos craneales homólogos. En concreto, hay fibras aferentes viscerales en los nervios facial, glosofaríngeo y vago; en las raíces dorsales torácicas y lumbares altas, así como en las raíces dorsales sacras.

Casi todas las personas saben por experiencia personal que el dolor visceral puede ser muy intenso. Los receptores presentes en las paredes de las vísceras huecas son muy sensibles a la distensión de estos órganos. Tal distensión puede producirse en condiciones experimentales en el tubo digestivo debido a la insuflación de un globo adherido a un tubo deglutido. Esto produce dolor que aparece y desaparece (**cólico intestinal**) conforme el intestino se contrae y se relaja sobre el globo. Un cólico similar es producido en la obstrucción intestinal por las contracciones del intestino dilatado por encima de la obstrucción. Cuando un órgano visceral está inflamado o hiperémico, los estímulos relativamente leves pueden producir dolor intenso, una forma de hiperalgesia.

DOLOR REFERIDO

La irritación de un órgano visceral a menudo produce dolor que se percibe no en la zona sino en una estructura somática que puede estar a cierta distancia. Tal dolor se dice que es referido a la estructura somática (**dolor referido**). El conocimiento de las zonas comunes de dolor referido de cada uno de los órganos viscerales tiene importancia para un médico. Uno de los ejemplos mejores conocidos es la referencia del dolor cardiaco a la superficie interna del brazo izquierdo. Otros ejemplos son el dolor en el vértice del hombro causado por la irritación de la porción central del diafragma y el dolor testicular por distensión del uréter. Abundan casos adicionales en el ejercicio de la medicina, la cirugía y la odontología. Sin embargo, las zonas a las que se irradia el dolor no son estereotípicas y con notable frecuencia la irradiación ocurre a lugares poco comunes. El dolor cardiaco, por ejemplo, puede irradiarse al brazo derecho, abdomen o incluso a la espalda, cuello o mandíbula.

Cuando el dolor es referido, por lo general es a una estructura que se desarrolló a partir del mismo segmento embrionario o dermatoma que el de la estructura donde se origina el dolor. Por ejemplo, el corazón y el brazo tienen el mismo origen segmentario y el testículo emigró con su inervación desde el reborde urogenital primitivo a partir del cual también se desarrollaron el riñón y el uréter.

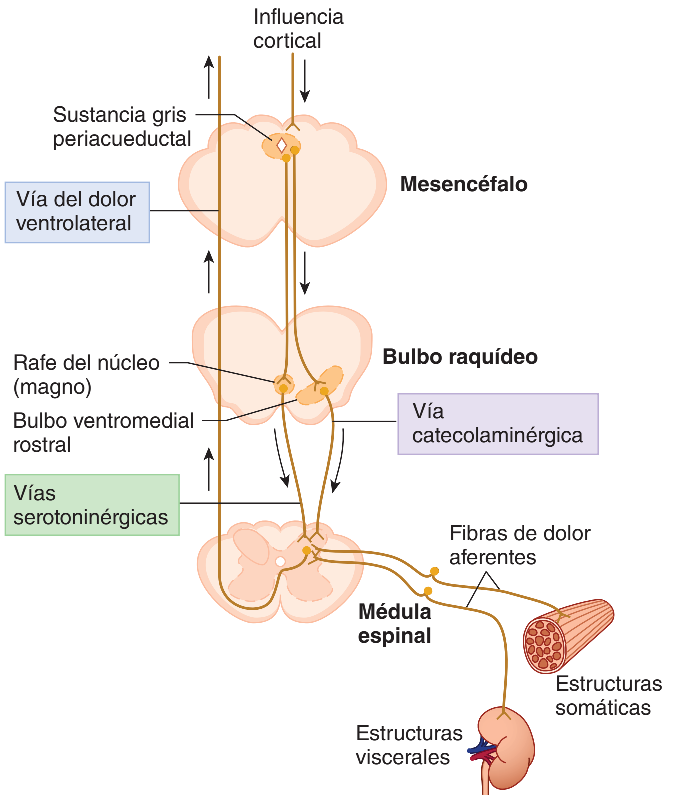


FIGURA 8-6 Ilustración esquemática de la teoría de la convergencia y la proyección sobre el dolor referido y las vías descendentes que intervienen en el control del dolor. La base del dolor referido puede ser la convergencia de las fibras de dolor somático y visceral en las mismas neuronas de segundo orden presentes en el asta dorsal de la médula espinal que se proyectan hacia las regiones cerebrales superiores. La sustancia gris periacueductal (PAG) es una parte de una vía descendente que consta de neuronas serotoninérgicas en el núcleo rafe magno y las neuronas catecolaminérgicas en el bulbo ventromedial rostral para modular la transmisión del dolor mediante la inhibición de la transmisión aferente primaria en el asta dorsal. (Cortesía de Al Basbaum.)

La base del dolor referido es la convergencia de las fibras de dolor somático y visceral que se hallan en las mismas neuronas de segundo orden en el asta dorsal que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva (fig. 8-6). A esto se le llama **teoría de la convergencia y la proyección**. Las neuronas somáticas y viscerales convergen en el asta dorsal ipsolateral. Las fibras nociceptivas somáticas normalmente no activan a las neuronas de segundo orden, pero cuando el estímulo visceral es prolongado, ocurre la facilitación de las terminaciones de fibras somáticas. Luego estimulan a las neuronas de segundo orden y en tal caso el cerebro no puede determinar si el estímulo se deriva de las vísceras o de la zona a donde se irradió el dolor.

VÍAS SOMATOSENSITIVAS

La sensación desencadenada por impulsos generados en un receptor sensitivo depende en parte de la porción específica del cerebro que finalmente activan. Las vías ascendentes desde los receptores sensiti-

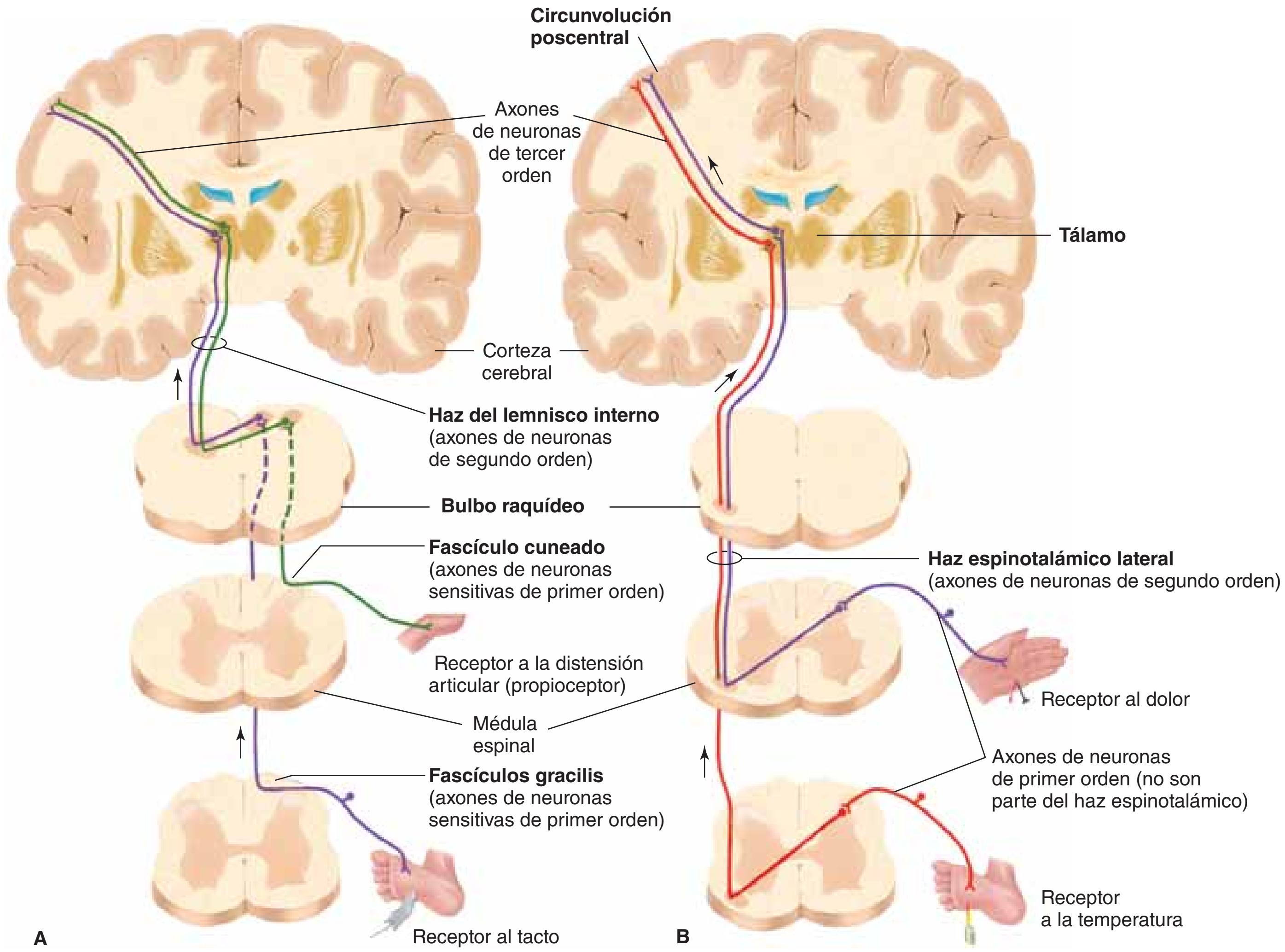

Circunvolución poscentral
Axones de neuronas de tercer orden
Tálamo
Corteza cerebral
Haz del lemnisco interno (axones de neuronas de segundo orden)
Bulbo raquídeo
Fascículo cuneado (axones de neuronas sensitivas de primer orden)
Haz espinotalámico lateral (axones de neuronas de segundo orden)
Receptor a la distensión articular (propioceptor)
Receptor al dolor
Médula espinal
Axones de neuronas de primer orden (no son parte del haz espinotalámico)
Fascículos gracilis (axones de neuronas sensitivas de primer orden)
Receptor a la temperatura
A
Receptor al tacto
B

FIGURA 8-7 Haces ascendentes que transmiten información sensitiva desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral. A) La vía del cordón dorsal transmite los impulsos provenientes del tacto, el sentido vibratorio y la propiocepción. Las fibras sensitivas ascienden por el mismo lado en los cordones dorsales de la médula hacia los núcleos gracilis y cuneiforme bulbares; desde aquí las fibras cruzan la línea media y ascienden en el lemnisco interno hacia la corteza posterolateral ventral (VPL) del tálamo contralateral y luego hacia la corteza somatosensitiva primaria. **B)** El haz espinotalámico ventrolateral transmite los impulsos del dolor y la temperatura. Estas fibras sensitivas terminan en el asta dorsal y las proyecciones desde aquí cruzan la línea media y ascienden en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal hacia la corteza VPL y luego a la corteza somatosensitiva primaria. (De Fox SI, *Human Physiology.* McGraw-Hill, 2008.)

vos hasta la corteza son diferentes para las diversas infecciones. A continuación se presenta una comparación de la vía sensitiva ascendente que media el tacto, el sentido de la vibración y la propiocepción (**vía del lemnisco interno del cordón dorsal**) y la que media el dolor y la temperatura (**vía espinotalámica ventrolateral**).

VÍA DEL CORDÓN DORSAL

En la figura 8-7 se muestran las principales vías a la corteza cerebral para el tacto, el sentido de la vibración y la propiocepción. Las fibras que median estas sensaciones ascienden por el mismo lado en los cordones dorsales de la médula espinal hasta el bulbo raquídeo, donde experimentan sinapsis en los **núcleos gracilis** y **cuneiforme**. Las neuronas de segundo orden que salen de estos núcleos cruzan la línea media y ascienden en el **lemnisco interno** para terminar en el **núcleo ventral posterolateral** (**VPL**, *ventral posterior lateral*) y núcleos de relevo sensitivos específicos relacionados que están en el tálamo. A este sistema ascendente se le denomina cordón dorsal o sistema de lemnisco interno. A las fibras presentes en la vía del cordón dorsal se les unen en el tallo encefálico las fibras que median la sensación de la cabeza. El tacto y la propiocepción de la cabeza se transmiten en su mayor parte a través de los núcleos sensitivos y mesencefálicos principales del nervio trigémino.

Organización somatotópica

Dentro de los cordones dorsales, las fibras que se originan en diferentes niveles de la médula tienen una organización somatotópica (fig. 8-7). En forma específica, las fibras de la médula sacra tienen una posición más interna y las de la médula cervical tienen una posición más externa. Esta disposición continúa en el bulbo raquídeo de manera que la porción inferior del cuerpo (p. ej., el pie) tiene una

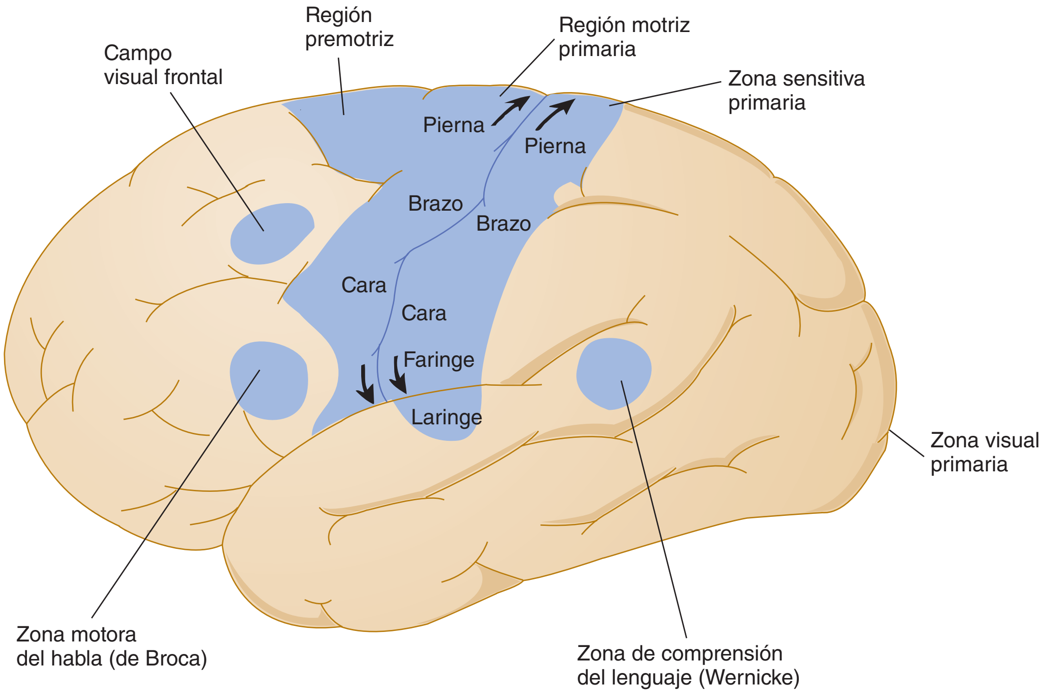

Campo visual frontal
Región premotriz
Región motriz primaria
Zona sensitiva primaria
Pierna
Pierna
Brazo
Brazo
Cara
Cara
Faringe
Laringe
Zona visual primaria
Zona motora del habla (de Broca)
Zona de comprensión del lenguaje (Wernicke)

FIGURA 8-8 **Una vista lateral del hemisferio izquierdo muestra algunas regiones corticales principales y sus correlaciones funcionales en el cerebro humano.** La región somatosensitiva primaria está ubicada en la circunvolución poscentral del lóbulo posterior y la corteza motora primaria se halla en la circunvolución precentral. (De Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. McGraw-Hill, 2010.)

representación en el núcleo gracilis y la porción superior del cuerpo (p. ej., el dedo) tiene una representación en el núcleo cuneiforme. El lemnisco interno tiene una organización dorsal a ventral representando del cuello al pie.

La organización somatotópica continúa a través del tálamo y la corteza. Las neuronas talámicas del VPL que transmiten información sensitiva se proyectan de una manera muy específica a la **corteza somatosensitiva primaria** en la **circunvolución poscentral** del **lóbulo parietal** (fig. 8-8). La disposición de las proyecciones a esta región es tal que las porciones del cuerpo se representan en orden a lo largo de la circunvolución poscentral, de modo que las piernas están en la parte superior y la cabeza al pie de la circunvolución. No sólo existe una localización detallada de las fibras de las diversas porciones del cuerpo en la circunvolución poscentral, sino también el tamaño de la zona cortical receptora de impulsos de una porción específica del cuerpo es proporcional al uso de la parte. Los tamaños relativos de las zonas corticales receptoras se muestran de manera espectacular en la figura 8-9, en la cual las proporciones del **homúnculo** se han distorsionado para que se correspondan con el tamaño de las zonas corticales receptoras de cada uno. Obsérvese que las zonas corticales para la sensación del tronco y la espalda son pequeñas, en tanto que zonas muy extensas se ocupan de los impulsos de la mano y de las porciones de la boca que intervienen en el habla.

Estudios de la zona sensitiva receptora resaltan la naturaleza tan definida de la localización punto por punto de las zonas periféricas en la corteza y proporcionan más pruebas de la validez general de la ley de energías específicas de nervio. La estimulación de las diversas porciones de la circunvolución poscentral da origen a sensaciones proyectadas a porciones apropiadas del cuerpo. Las sensaciones producidas suelen ser entumecimiento, hormigueo o una sensación de

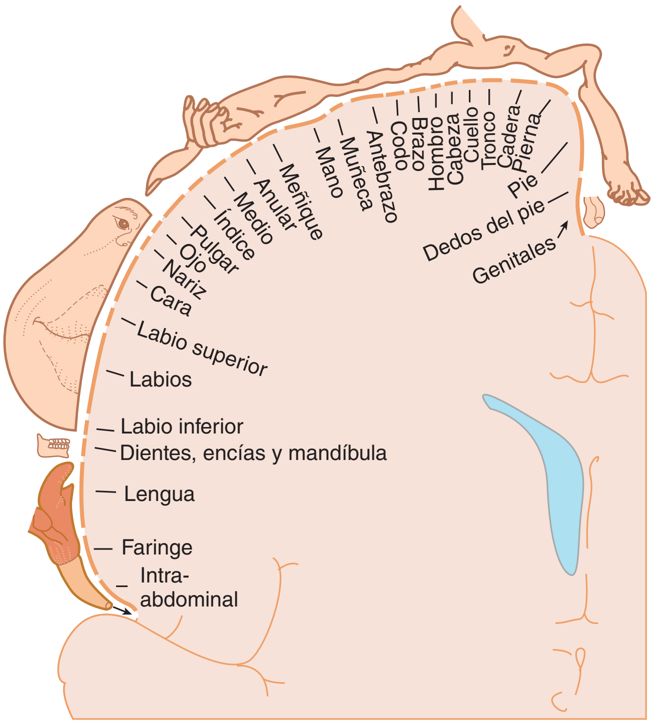

Genitales
Dedos del pie
Pie
Pierna
Cadera
Tronco
Cuello
Cabeza
Hombro
Brazo
Codo
Antebrazo
Muñeca
Mano
Meñique
Anular
Medio
Índice
Pulgar
Ojo
Nariz
Cara
Labio superior
Labios
Labio inferior
Dientes, encías y mandíbula
Lengua
Faringe
Intra-abdominal

FIGURA 8-9 **Homúnculo sensorial, dibujado superpuesto a un corte coronal a través de la circunvolución poscentral.** Las porciones del cuerpo están representadas en orden a lo largo de la circunvolución poscentral, con las piernas en la parte superior y la cabeza en la parte inferior de la circunvolución. El tamaño de la zona receptora cortical para los impulsos provenientes de una porción específica del cuerpo es proporcional al empleo de esa porción. (Reproducida con autorización de Penfield W, Rasmussen G: *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, 1950.)

movimiento, pero con electrodos muy finos ha sido posible producir sensaciones relativamente puras de tacto, calor y frío. Las células de la circunvolución poscentral están organizadas en los cordones verticales. Las células en un determinado cordón son todas activadas por fibras aferentes de una determinada porción del cuerpo y todas responden a la misma modalidad sensorial.

Además de la corteza somatosensitiva primaria, hay otras dos regiones corticales que contribuyen a la integración y a la información sensitiva. El **área de asociación sensitiva** está situada en la corteza parietal y la **corteza somatosensitiva secundaria** está situada en la pared del **surco lateral** (también conocido como **cisura de Silvio**) que separa los lóbulos temporales del frontal y de los parietales. Estas regiones reciben impulsos aferentes de la corteza somatosensitiva primaria.

La percepción consciente de las posiciones de las diversas partes del cuerpo en el espacio depende en parte de impulsos provenientes de los receptores sensitivos que están ubicados en las articulaciones y alrededor de ellas. Los impulsos de estos receptores, de los receptores al tacto en la piel y otros tejidos y de los husos musculares, son sintetizados en la corteza en una imagen consciente de la posición del cuerpo en el espacio.

HAZ ESPINOTALÁMICO VENTROLATERAL

Las fibras de nocirreceptores y termorreceptores experimentan sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Los axones de las neuronas del asta dorsal cruzan la línea media y ascienden en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal, donde forman la vía espinotalámica ventrolateral (fig. 8-7). Las fibras de esta vía forman sinapsis en el núcleo VPL. Algunas neuronas del asta dorsal que reciben impulsos nociceptivos experimentan sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo (**vía espinorreticular**) y luego se proyectan al núcleo centrolateral del tálamo.

Los estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) en las personas normales indican que el dolor activa a la corteza somatosensitiva primaria y secundaria y la circunvolución del cíngulo en el lado opuesto al estímulo. Además, la amígdala, el lóbulo frontal y la corteza insular se activan. Estos recursos tecnológicos fueron importantes para distinguir dos componentes de las vías del dolor. Los investigadores descubrieron que los estímulos nocivos que no provocaban un cambio en el afecto causaban un incremento del metabolismo en la corteza somatosensitiva primaria, en tanto que los estímulos que desencadenaban respuestas motivacionales y afectivas activaban una mayor porción de la corteza. Esto demostró que la vía a la corteza somatosensitiva primaria es la que interviene en el aspecto discriminativo del dolor. En cambio, la vía que comprende sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo y el núcleo talámico centrolateral se proyecta hacia el lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular. Esta vía media el componente motivacional-afectivo del dolor.

La sensación visceral viaja a lo largo de las mismas vías centrales que la sensación somática en los haces espinotalámicos y las irradiaciones talámicas, y las zonas corticales receptoras para la sensación visceral se entremezclan con las zonas somáticas receptoras.

PLASTICIDAD CORTICAL

Ahora resulta claro que las conexiones neuronales considerables antes señaladas no son innatas e inestables sino que se pueden modificar con relativa rapidez por la experiencia para reflejar el empleo de la zona representada. En el **Recuadro clínico 8-4** se describen los cambios notables de la organización cortical y talámica que ocurren

RECUADRO CLÍNICO 8-4

Dolor fantasma de la extremidad

En 1551, un cirujano militar, Ambrosio Paré, escribió “los pacientes, mucho después que se les realiza la amputación, dicen que todavía sienten dolor en la parte amputada. Se quejan de esto con vehemencia, algo que es digno de maravillarse y casi increíble para las personas que no han experimentado esto”. Tal vez esta sea la descripción más temprana del **dolor de miembro fantasma**. Entre 50 y 80% de las personas a las que se les efectúan amputaciones presentan sensaciones fantasma, por lo general dolor, en la región de su extremidad amputada. Las sensaciones fantasma también se presentan después de la extirpación de otras partes del cuerpo además de las extremidades, por ejemplo, tras la amputación de la mama, la extracción de un diente (**dolor dental fantasma**) o la extirpación de un ojo (**síndrome de ojo fantasma**). Se han propuesto múltiples teorías para explicar este fenómeno. La teoría actual está basada en datos indicativos de que el cerebro puede reorganizarse si se interrumpen los impulsos nerviosos somatosensitivos. El **núcleo talámico ventral posterior** es un ejemplo donde puede ocurrir este cambio. Los registros de neuronas individuales de pacientes a quienes se les ha amputado su pierna muestran que la región talámica que una vez recibió los impulsos nerviosos desde la pierna y el pie responde ahora a la estimulación del muñón (muslo). Otros han demostrado el reordenamiento cartográfico de la corteza somatosensitiva. Por ejemplo, en algunos individuos a los que se les ha amputado un brazo, el dar golpecitos en diferentes partes de la cara puede desencadenar la sensación de tacto en la zona de la extremidad faltante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Hay algunos datos que indican que el empleo de **anestesia epidural** durante las operaciones de amputación puede evitar el dolor relacionado con la intervención quirúrgica, disminuyendo así la necesidad de tratamiento con opiáceos en el periodo posoperatorio inmediato. También comunicaron una frecuencia reducida de dolor fantasma después de este procedimiento anestésico. Se ha demostrado que la **estimulación de la médula espinal** constituye un tratamiento eficaz del dolor fantasma. La corriente eléctrica se pasa a través de un electrodo que se coloca cerca de la médula espinal para estimular las vías espinales. Esto interfiere en los impulsos que ascienden al cerebro y disminuye el dolor que se percibe en la extremidad fantasma. En cambio, las personas sometidas a amputación tienen una sensación de hormigueo en la extremidad fantasma.

en respuesta a la amputación de una extremidad y que dan por resultado el fenómeno de **dolor de la extremidad fantasma**.

Múltiples estudios realizados en animales apuntan a la reorganización espectacular de las estructuras corticales. Si se amputa un dedo en un mono, la representación cortical de los dedos circunvecinos se difunde hacia la zona cortical que anteriormente era ocupada por la representación del dedo amputado. A la inversa, si se elimina la zona cortical que representa un dedo, el mapa somatosensitivo del dedo se mueve a la corteza circundante. La desaferentación considerable y prolongada de las extremidades conduce a cambios aún más drásticos en la representación somatosensitiva en la corteza, de tal manera que, por ejemplo, la zona cortical para la mano responde cuando se toca la cara. La explicación de estas modificaciones al parecer es que las conexiones corticales de unidades sensitivas a la corteza tienen convergencia y divergencia considerables y conexiones que pueden debilitarse con el desuso y fortalecerse con el uso.

La **plasticidad** de este tipo ocurre no sólo con los impulsos provenientes de receptores cutáneos sino también con los impulsos que se producen en otros sistemas sensoriales. Por ejemplo, en gatos con lesiones pequeñas de la retina, la zona cortical para el punto ciego comienza a responder a la luz que incide sobre otras zonas de la retina. El desarrollo del patrón adulto de proyecciones retinianas a la corteza visual es otro ejemplo de esta plasticidad. A un nivel más extremo, el direccionamiento experimental de los impulsos visuales a la corteza auditiva durante el desarrollo crea campos receptivos visuales en el sistema auditivo.

La tomografía por emisión de positrones en los seres humanos también documenta cambios plásticos, a veces entre una modalidad sensorial a otra. Así, por ejemplo, los estímulos táctiles y auditivos aumentan la actividad metabólica en la corteza visual de individuos ciegos. A la inversa, los individuos sordos responden con más rapidez y más exactitud que los individuos normales a estímulos que se mueven en la periferia visual. La plasticidad también ocurre en la corteza motora. Estos hallazgos ilustran la maleabilidad del cerebro y su capacidad para adaptarse.

EFECTOS DE LESIONES DEL SNC

El Recuadro clínico 8-2 describe algunos de los déficit que se observan tras la lesión en las vías somatosensitivas. En el **Recuadro clínico 8-5** se describen los cambios característicos de las funciones sensitivas y motrices que ocurren en respuesta a la hemisección de la médula.

El daño a los cordones dorsales conduce a la pérdida ipsolateral de la capacidad para detectar el tacto leve, la vibración y la propiocepción de estructuras corporales representadas caudales al nivel de la lesión. El daño a la vía espinotalámica ventrolateral conduce a la pérdida contralateral de la sensación de dolor y la temperatura por debajo del nivel de la lesión. Tal lesión podría ocurrir por una herida penetrante o por un tumor.

Las lesiones de la corteza somatosensitiva primaria no suprimen la sensación somática. La irritación de esta región suele producir **parestesia** o una sensación anormal de entumecimiento y hormigueo en el lado contralateral del cuerpo. Las lesiones destructivas alteran la capacidad de localizar los estímulos nocivos en tiempo, espacio e intensidad. El daño a la corteza del cíngulo altera el reconocimiento del carácter aversivo de un estímulo nocivo.

Un infarto en el tálamo puede dar lugar a una pérdida de la sensación. El **síndrome de dolor talámico** a veces se observa durante el restablecimiento tras un infarto talámico y se caracteriza por un dolor crónico en el lado del cuerpo contralateral al accidente cerebrovascular.

RECUADRO CLÍNICO 8-5

Síndrome de Brown-Séquard

Una hemisección funcional de la médula espinal produce un cuadro clínico característico y fácilmente reconocido que refleja el daño a las vías somatosensitiva ascendente (vía del cordón dorsal, haz espinotalámico ventrolateral) y motora descendente (haz corticoespinal), a lo cual se denomina el **síndrome de Brown-Séquard**. La lesión en el fascículo gracilis o fascículo cuneiforme da por resultado la pérdida ipsolateral del tacto discriminativo, la vibración y la propiocepción por debajo del nivel de la lesión. La abolición del haz espinotalámico desencadena la pérdida contralateral de la sensación al dolor y la temperatura comenzando uno o dos segmentos por debajo de la lesión. El daño al haz corticoespinal produce debilidad y espasticidad en determinados grupos musculares del mismo lado del cuerpo. Aunque es infrecuente una hemisección medular precisa, el síndrome es muy frecuente porque puede deberse a un tumor de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, discopatía degenerativa e isquemia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento farmacológico del síndrome de Brown-Séquard se basa en la etiología y el tiempo transcurrido desde su inicio. Se ha demostrado que las dosis altas de **corticoesteroides** son útiles, sobre todo si se administran poco después del inicio de tal lesión de la médula espinal. Los corticoesteroides disminuyen la inflamación al suprimir los leucocitos polimorfonucleares y neutralizar el incremento de la permeabilidad capilar.

MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN EL ASTA DORSAL

La transmisión en las vías nociceptivas puede interrumpirse por acciones dentro del asta dorsal de la médula espinal en el lugar de terminación de las aferentes sensitivas. Muchas personas han aprendido por experiencia práctica que el frotar o agitar una zona lesionada disminuye el dolor durante la lesión. El alivio puede deberse a la activación simultánea de mecanorreceptores cutáneos inocuos cuyas aferentes emiten colaterales que terminan en el asta dorsal. La actividad de estos nervios cutáneos aferentes mecanosensibles puede reducir la reactividad de las neuronas del asta dorsal a sus impulsos desde las terminales aferentes nociceptivas. A esto se le denomina **mecanismo de control en compuerta** de la modulación del dolor y constituye el fundamento en que se basa el empleo de la **estimulación eléctrica transcutánea del nervio** (**TENS**, *transcutaneous electrical nerve sti-*

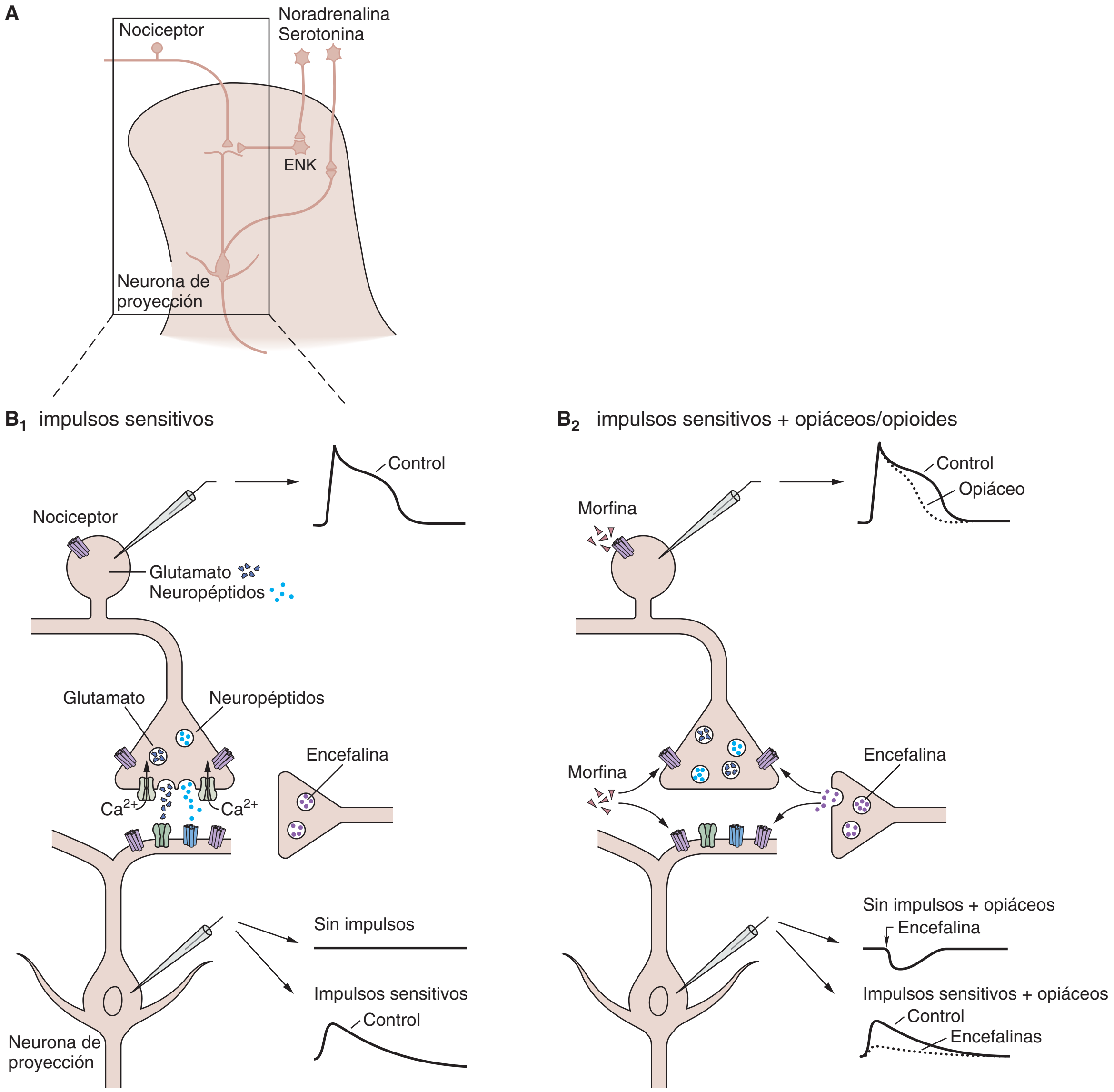

A
Nociceptor
Noradrenalina
Serotonina
ENK
Neurona de proyección
B_1 impulsos sensitivos
Control
Nociceptor
Glutamato
Neuropéptidos
Glutamato
Neuropéptidos
Encefalina
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Sin impulsos
Impulsos sensitivos
Control
Neurona de proyección
B_2 impulsos sensitivos + opiáceos/opioides
Control
Opiáceo
Morfina
Morfina
Encefalina
Sin impulsos + opiáceos
Encefalina
Impulsos sensitivos + opiáceos
Control
Encefalinas

FIGURA 8-10 **Interneuronas de circuito local en el asta dorsal superficial de la médula espinal que integran las vías descendentes y aferentes.** **A)** Interacciones de las fibras aferentes nociceptivas, las interneuronas y las fibras descendentes en el asta dorsal. Las fibras nociceptivas terminan en las neuronas de proyección espinotalámica. Las interneuronas que contienen encefalina (ENK) ejercen acciones inhibidoras presinápticas y postsinápticas. Las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas en el tronco del encéfalo activan las interneuronas ENK y suprimen la actividad de las neuronas de proyección espinotalámica. **B_1)** La activación de los nocirreceptores libera glutamato y neuropéptidos por las terminaciones sensitivas, despolarizando y activando a las neuronas de proyección. **B_2)** Los opiáceos disminuyen la afluencia de Ca^{2+} lo que disminuye la duración de los potenciales de acción del nocirreceptor y causa menor liberación del transmisor. Asimismo, los opiáceos hiperpolarizan la membrana de las neuronas del asta dorsal mediante la activación de la conductancia de K^+ y la disminución de la amplitud del EPSP producido por la estimulación de los nocirreceptores. (De Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

mulation) para el alivio del dolor. En este método se utilizan electrodos para activar las fibras Aα y Aβ en las cercanías de la lesión.

Los **opiáceos** son analgésicos de uso frecuente que pueden ejercer sus efectos en diversos lugares del sistema nervioso central, como la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal. La figura 8-10 muestra algunos de los diversos mecanismos de acción de los opiáceos para disminuir la transmisión nociceptiva. Existen interneuronas en las regiones superficiales del asta dorsal que contienen péptidos opioides endógenos (**encefalina** y **dinorfina**). Estas interneuronas terminan en la región del asta dorsal donde terminan las aferentes nociceptivas. Los receptores de opioides (OR, *opioid receptors*) están situados en las terminales de las fibras nociceptivas y en las dendritas de las neuronas del asta dorsal y representan lugares de acción presinápticos y postsinápticos de los opiáceos. La activación de los OR postsinápticos hiperpolariza la interneurona del asta dorsal al producir un incremento de la conductancia del K^+. La activación del OR presináptico da por resultado una disminución de la afluencia de Ca^{2+}, lo que origina una menor liberación de glutamato y sustancia P. En conjunto, estas acciones disminuyen la duración del EPSP en la neurona del asta dorsal. La activación de los OR en los cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal también contribuye a reducir la transmisión desde las fibras aferentes nociceptivas.

El empleo prolongado de morfina para aliviar el dolor puede hacer que los pacientes presenten resistencia al fármaco y precisen dosis progresivamente más altas para aliviar el dolor. Esta **tolerancia adquirida** es diferente de la **adicción**, la cual designa una avidez psicológica. La adicción psicológica raras veces ocurre cuando se utiliza morfina para tratar el dolor crónico, siempre y cuando el paciente no tenga un antecedente de abuso de drogas. En el Recuadro clínico 8-6 se describen los mecanismos que intervienen en la motivación y la adicción.

FUNCIONES DE LA SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL Y DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

Otro lugar de acción de la morfina y de los péptidos opioides endógenos es la **sustancia gris periacueductal** (**PAG**, *periaqueductal gray*) del mesencéfalo. Una inyección de opiáceos en la PAG desencadena analgesia. La PAG es una parte de una vía descendente que modula la transmisión del dolor mediante la inhibición de la transmisión de fibras aferentes primarias en el asta dorsal (fig. 8-6). Estas neuronas de la PAG se proyectan directamente a dos grupos de neuronas en el tronco del encéfalo y las activan: las neuronas serotoninérgicas presentes en el **núcleo del rafe magno** y las neuronas catecolaminérgicas en el **bulbo ventromedial rostral**. Las neuronas presentes en estas dos regiones se proyectan al asta dorsal de la médula espinal donde la serotonina y la noradrenalina liberadas inhiben la actividad de las neuronas del asta dorsal que reciben impulsos de fibras aferentes nociceptivas (fig. 8-10). Esta inhibición ocurre, al menos en parte, por la activación de las interneuronas que contienen encefalina y que están presentes en el asta dorsal. Asimismo, hay un grupo de neuronas catecolaminérgicas en el tronco del encéfalo ubicadas en el ***locus coeruleus*** que son elementos de esta vía moduladora del dolor descendente. Estas neuronas de la protuberancia anular también ejercen su efecto anestésico mediante la liberación de noradrenalina en el asta dorsal.

El efecto analgésico de la **electroacupuntura** puede conllevar la liberación de sustancias opioides endógenas y la activación de la vía moduladora del dolor descendente. La electroacupuntura activa las

RECUADRO CLÍNICO 8-6

Motivación y adicción

Las neuronas en la **región tegmentaria ventral** del proencéfalo y en el **núcleo acumbens** intervienen en las conductas motivadas como recompensa, risa, placer, adicción y temor. A estas zonas se les ha designado como el **centro de recompensa o centro de placer** del cerebro. También intervienen las **neuronas dopaminérgicas mesocorticales** que se proyectan desde el mesencéfalo hasta el **núcleo acumbens** y la corteza frontal. Se define la **adicción** como el uso compulsivo o repetido de una sustancia pese a sus consecuencias negativas en la salud y puede ser producida por diversas drogas diferentes. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 76 millones de personas en todo el mundo padecen de abuso de alcohol y más de 15 millones padecen de abuso de drogas. No es de sorprender que la adicción al alcohol y a las drogas esté relacionada con el sistema de recompensa. Las drogas adictivas que mejor se han estudiado son los opiáceos (p. ej., morfina y heroína); otras son cocaína, anfetamina, alcohol, canabinoides y nicotina. Estas drogas afectan al cerebro de diferentes maneras, pero todas tienen en común el hecho de que aumentan la cantidad de dopamina disponible para actuar sobre los **receptores D_3** en el núcleo acumbens. Por consiguiente, en las etapas agudas estimulan el sistema de recompensa del cerebro. La adicción a largo plazo conlleva la aparición de **tolerancia**, que es la necesidad de incrementar el consumo de una droga para producir euforia. Asimismo, la **privación** causa síntomas psicológicos y físicos. Una de las características de la adicción es la tendencia de los adictos a la recidiva después del tratamiento. Para los adictos a los opiáceos, la frecuencia de recidiva en el primer año es de casi 80%. Las recaídas suelen presentarse tras la exposición a la vista, los sonidos y las situaciones que previamente se asociaron al uso de drogas. Incluso una sola dosis de una droga adictiva facilita la liberación de neurotransmisores excitadores en zonas del cerebro que intervienen en la memoria. La corteza frontal interna, el hipocampo y la amígdala intervienen en la memoria y todas se proyectan a través de las vías glutamatérgicas excitadoras al núcleo acumbens. Pese a intensos estudios, es relativamente poco lo que se sabe sobre los mecanismos del cerebro que producen tolerancia y dependencia. Sin embargo, los dos pueden distinguirse. La ausencia de **β-arrestina-2** bloquea la tolerancia pero no tiene ningún efecto sobre la dependencia. La β-arrestina-2 es un miembro de una familia de proteínas que inhibe a las proteínas G heterotriméricas al fosforilarlas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los síntomas de privación y el deseo intenso que acompaña a la adicción a los opiáceos pueden neutralizarse mediante el tratamiento con diversos fármacos que actúan sobre los mismos receptores del SNC que la morfina y la heroína. Estos son la **metadona** y la **buprenorfina**. La *US Food and Drug Administration* ha aprobado el empleo de tres fármacos para el tratamiento del abuso de alcohol: **naltrexona**, **acamprosato** y **disulfiram**. La naltrexona es un antagonista de los receptores de opiáceos que bloquea el sistema de recompensa y el deseo vehemente de consumo de alcohol. El acamprosato puede reducir los efectos de la privación que acompañan al abuso de alcohol. El disulfiram produce una acumulación de acetaldehído al evitar la degradación completa de alcohol. Esto da por resultado una reacción desagradable a la ingestión de alcohol (p. ej., bochornos, náuseas y palpitaciones). El **topiramato** es un antagonista de los conductos de Na^+ que está mostrando perspectivas favorables en estudios clínicos sobre la adicción al alcohol. Es el mismo fármaco que ha resultado eficaz para el tratamiento de las cefaleas o migrañas.

vías sensitivas ascendentes que emiten colaterales en la PAG y en las regiones serotoninérgicas y catecolaminérgicas del tronco de encéfalo. El efecto analgésico de la electroacupuntura se evita mediante la administración de naloxona, un antagonista de los OR.

ANALGESIA PROVOCADA POR ESTRÉS

Es bien sabido que los soldados heridos en el calor de la batalla a menudo no sienten dolor hasta que termina la misma. Este es un ejemplo de la **analgesia provocada por el estrés** que también puede demostrarse por la reducción de la sensibilidad al dolor cuando se es atacado por un depredador o durante otros sucesos estresantes. La liberación de noradrenalina, tal vez por las neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo, en la amígdala puede contribuir a este fenómeno. Como se describió con anterioridad, la amígdala es una parte del sistema límbico que interviene mediando las respuestas motivacionales-afectivas al dolor.

La liberación de **canabinoides** endógenos, como el 2-araquidonoilglicerol (2AG), y anandamida también contribuyen a la analgesia desencadenada por el estrés. Estas sustancias químicas ejercen su acción en por lo menos dos tipos de receptores acoplados a la proteína G (GB_1 y GB_2). Los receptores GB_1 están situados en muchas regiones del cerebro y la activación de estos receptores contribuye a las acciones eufóricas de los canabinoides. Los receptores GB_2 se expresan en la microglia activada por diversos trastornos patológicos que se acompañan de dolor neuropático crónico (véase Recuadro clínico 8-3). La unión de un agonista a los receptores GB_2 presentes en la microglia reduce la respuesta inflamatoria y tiene un efecto analgésico. Se están realizando investigaciones para producir agonistas selectivos de los receptores GB_2 que se utilicen para el tratamiento del dolor neuropático.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El tacto y la presión son percibidos por cuatro tipos de mecanorreceptores que están inervados por fibras sensitivas aferentes Aα y Aβ de conducción rápida. Son corpúsculos de Meissner, que se adaptan con rapidez (responden a cambios de la textura y las vibraciones lentas), las células de Merkel que se adaptan con lentitud (responden a la presión sostenida y el tacto), los corpúsculos de Ruffini que se adaptan con lentitud (responden a la presión sostenida) y los corpúsculos de Pacini que se adaptan con rapidez (responden a la presión profunda y a las vibraciones rápidas).
- Los nocirreceptores y los termorreceptores son terminaciones nerviosas libres en fibras C no mielinizadas o fibras Aδ ligeramente mielinizadas presentes en los tejidos cutáneos con pelo y lampiños así como en los tejidos profundos. Estas terminaciones nerviosas tienen diversos tipos de receptores que son activados por sustancias químicas nocivas (p. ej., TRPV1, ASIC), estímulos mecánicos (p. ej., P2X, P2Y, TRPA1) y térmicos (p. ej., TRPV1). Además, los mediadores químicos (p. ej., bradicinina, prostaglandina, serotonina e histamina) que se liberan en respuesta a la lesión de los tejidos activan directamente o sensibilizan a los nocirreceptores.
- El potencial generador o receptor es el potencial despolarizante no propagado que se registra en un órgano sensorial después que se aplica un estímulo adecuado. A medida que se incrementa el estímulo, también aumenta la magnitud del potencial del receptor. Cuando llega a un umbral crítico, se genera un potencial de acción en el nervio sensitivo.
- El convertir un estímulo de receptor en una sensación reconocible se denomina codificación sensorial. Todos los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración.
- El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia con daño real o potencial de los tejidos o que se describe en términos de tal daño, en tanto que la nocicepción es la actividad inconsciente desencadenada por el estímulo dañino que se aplica a los receptores sensitivos. El primer dolor es mediado por las fibras Aδ y produce una sensación aguda y circunscrita. El segundo dolor es mediado por las fibras C y produce una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable. El dolor agudo tiene un inicio súbito, cede durante el proceso de cicatrización y hace las veces de un mecanismo protector importante. El dolor crónico es persistente y es causado por daño nervioso; a menudo se asocia a hiperalgesia (una respuesta excesiva a un estímulo nocivo) y alodinia (una sensación de dolor en respuesta a un estímulo inocuo). El dolor crónico suele ser resistente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos.
- El dolor visceral se caracteriza por no estar bien circunscrito, ser desagradable y acompañarse de náuseas y síntomas autonómicos. A menudo irradia (o es referido) a otras estructuras somáticas tal vez debido a la convergencia de fibras aferentes nociceptivas somáticas y viscerales de las mismas neuronas del segundo orden en el asta dorsal de la médula que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva primaria.
- El tacto discriminador, la propiocepción y las sensaciones vibratorias son transmitidos a través del cordón dorsal (el lemnisco interno) al núcleo VPL en el tálamo y luego a la corteza somatosensitiva primaria. Las sensaciones de dolor y temperatura son mediadas a través del haz espinotalámico ventrolateral, que se proyecta al núcleo VPL y luego a la corteza. El aspecto discriminativo del dolor se debe a la activación de la corteza somatosensitiva primaria; el componente motivacional-afectivo del dolor se deriva de la activación del lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular.
- La transmisión en las vías del dolor es modulada por opiáceos endógenos con acción en la PAG, tronco del encéfalo, médula espinal y ganglios de la raíz dorsal. Las vías moduladoras del dolor descendente comprenden neuronas en la PAG, el núcleo del rafe magno, bulbo ventromedial rostral y *locus coeruleus*.
- Los nuevos fármacos para tratar el dolor se enfocan en la transmisión sináptica en la nocicepción y la transmisión sensitiva periférica. Los parches o cremas transdérmicas que contienen capsaicina producen dolor al agotar el suministro de sustancia P en los nervios y actuar sobre los receptores TRPV1 presentes en la piel. La lidocaína y la mexiletina son útiles en algunos casos de dolor crónico y su acción consiste en bloquear Nav1.8, el cual se asocia singularmente con neuronas nociceptivas presentes en los ganglios de la raíz dorsal. La ziconotida, un antagonista de los conductos de Ca^{2+} de tipo N controlado por voltaje, se utiliza para la analgesia intratecal en pacientes con dolor crónico resistente a tratamiento. La gabapentina es un anticonvulsivo eficaz para tratar el dolor neuropático, con efectos antiinflamatorios al actuar sobre los conductos de Ca^{2+} controlados por voltaje. El topiramato, un antagonista de los conductos de Na^+, es otro anticonvulsivo que se puede utilizar para tratar migrañas. Los antagonistas de receptor NMDA se pueden administrar simultáneamente con un opiáceo para reducir la tolerancia a un opiáceo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione cuál es la mejor respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Un hombre de 28 años de edad fue atendido por un neurólogo porque había presentado episodios prolongados de sensación de hormigueo y entumecimiento en su brazo derecho. Se llevó a cabo una exploración neurológica para valorar su sistema nervioso sensorial. ¿Cuál de los siguientes receptores concuerda correctamente con el tipo de estímulo al cual tiene más posibilidades de responder?
   A) Corpúsculo de Pacini y movimiento.
   B) Corpúsculo de Meissner y presión profunda.
   C) Células de Merkel y calor.
   D) Corpúsculos de Ruffini y presión sostenida.
   E) Huso muscular y tensión.
2. Los nocirreceptores
   A) Son activados por presión intensa, frío intenso, calor intenso y sustancias químicas.
   B) No están presentes en los órganos viscerales.
   C) Son estructuras especializadas situadas en la piel y las articulaciones.
   D) Son inervados por fibras aferentes del grupo II.
   E) Intervienen en el dolor agudo pero no en el crónico.
3. Un potencial generador
   A) Siempre conduce a un potencial de acción.
   B) Aumenta de amplitud a medida que se aplica un estímulo más intenso.
   C) Es un fenómeno de todo o nada.
   D) No se modifica cuando un determinado estímulo se aplica repetidamente en el curso del tiempo.
   E) Todo lo anterior.
4. Los sistemas sensoriales codifican los siguientes atributos de un estímulo:
   A) Modalidad, ubicación, intensidad y duración.
   B) Umbral, campo receptivo, adaptación y discriminación.
   C) Tacto, gusto, audición y olfato.
   D) Umbral, lateralidad, sensación y duración.
   E) Sensibilización, discriminación, energía y proyección.
5. ¿Cuáles de los siguientes se corresponden entre sí?
   A) Dolor neuropático y reflejo de retirada.
   B) Primer dolor y sensación sorda, intensa, difusa y desagradable.
   C) Dolor fisiológico y alodinia.
   D) Segundo dolor y fibras C.
   E) Dolor nociceptivo y daño nervioso.
6. Una mujer de 32 años de edad presentó dolor cólico intenso de inicio brusco en la región abdominal. También presentó náuseas. El dolor visceral
   A) Muestra una adaptación relativamente rápida.
   B) Es mediado por fibras B presentes en las raíces dorsales de los nervios medulares.
   C) No está bien circunscrito.
   D) Se parece al "dolor rápido" producido por la estimulación nociva de la piel.
   E) Produce relajación de músculos estriados cercanos.
7. Al llevar a cabo una cordotomía ventrolateral para aliviar el dolor en la pierna derecha, es eficaz porque interrumpe
   A) El cordón dorsal izquierdo.
   B) El haz espinotalámico ventrolateral izquierdo.
   C) El haz espinotalámico ventrolateral derecho.
   D) La vía del lemnisco interno derecho.
   E) Una proyección directa a la corteza somatosensitiva primaria.
8. ¿Cuál de las siguientes regiones del SNC *no* concuerda correctamente con un neurotransmisor o una sustancia química que interviene en la modulación del dolor?
   A) Sustancia gris periacueductal y morfina.
   B) Núcleo del rafe magno y noradrenalina.
   C) Asta dorsal de la médula y encefalina.
   D) Ganglio de la raíz dorsal y opiáceos.
   E) Asta dorsal de la médula y serotonina.
9. Una mujer de 47 años de edad presentó cefalea migrañosa que no se alivia con sus analgésicos actuales. Su médico le recetó uno de los analgésicos más nuevos que ejercen sus efectos al actuar sobre la transmisión sináptica en la nocicepción y la transducción sensorial periférica. ¿Cuál de los siguientes fármacos concuerda correctamente con el tipo de receptor con el que actúa para ejercer sus efectos antinociceptivos?
   A) Topiramato y conducto de Na^+.
   B) Ziconotida y receptores de NMDA.
   C) Naloxona y receptores de opiáceos.
   D) Lidocaína y conductos de TRPVI.
   E) Gabapentina y Nav1.8.
10. Un hombre de 40 años de edad perdió la mano derecha en un accidente en una granja. Cuatro años más tarde, tiene episodios de dolor intenso en la mano faltante (dolor de miembro fantasma). Un estudio de PET detallado de su corteza cerebral podría mostrar:
    A) Expansión de la zona de la mano derecha en su corteza somatosensitiva primaria derecha.
    B) Expansión de la zona de la mano derecha en su corteza somatosensitiva primaria izquierda.
    C) Un punto metabólicamente inactivo donde normalmente estaría la zona de su mano en su corteza somatosensitiva primaria izquierda.
    D) Proyección de fibras de regiones sensitivas circunvecinas hacia la región de la mano derecha de su corteza somatosensitiva primaria derecha.
    E) Proyección de fibras de zonas sensitivas circunvecinas hacia la zona de la mano derecha de su corteza somatosensitiva primaria izquierda.
11. Una mujer de 50 años se sometió a una exploración neurológica que indica pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura, el sentido de la vibración y la propiocepción en la pierna izquierda. Estos síntomas podrían explicarse por
    A) Un tumor en la vía del lemnisco interno derecho en la médula espinal sacra.
    B) Una neuropatía periférica.
    C) Un tumor en la vía del lemnisco interno izquierdo en la médula espinal sacra.
    D) Un tumor que afecta a la circunvolución paracentral posterior derecha.
    E) Un tumor de gran tamaño en la médula espinal ventrolateral lumbar derecha.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baron R, Maier C: Phantom limb pain: Are cutaneous nociceptors and spinothalamic neurons involved in the signaling and maintenance of spontaneous and touch-evoked pain? A case report. Pain 1995;60:223.

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH: The structure and function of Pacinian corpuscles: A review. Prog Neurobiol 1994;42:79.

Blumenfeld H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sinauer Associates, 2002.

Brownjohn PW, Ashton JC. Novel targets in pain research: The case for CB_2 receptors as a biorational pain target. Current Anesth Critical Care 2009;20:198.

Craig AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002;3:655.

Fields RD: New culprits in chronic pain. Scientific American 2009;301:50.

Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM: Nociception in vertebrates: Key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. Brain Res Rev 2004;46:216.

Herman J: Phantom limb: From medical knowledge to folk wisdom and back. Ann Int Med 1998;128:76.

Hopkins K: Show me where it hurts: Tracing the pathways of pain. J NIH Res 1997;9:37.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB: Role of the immune system in chronic pain. Nat Rev Neurosci 2005;6:521.

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 2003;348:1243.

Mountcastle VB: *Perceptual Neuroscience.* Harvard University Press, 1999.

Willis WD: The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. Brain Res Rev 2007;55:297.

Wu MC, David SV, Gallant JL: Complete functional characterization of sensory neurons by system identification. Annu Rev Neurosci 2006;29:477

CAPÍTULO

9

Vista

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las diversas partes del ojo y enumerar las funciones de cada una.
- Describir la organización de la retina.
- Explicar cómo los rayos luminosos del entorno son llevados hasta un punto focal en la retina y la participación de la acomodación en este proceso.
- Definir los términos hipermetropía, miopía, astigmatismo, presbicia y estrabismo.
- Describir las respuestas eléctricas producidas por los conos y los bastones y explicar cómo se generan.
- Describir las respuestas eléctricas y la función de las células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares.
- Identificar las vías nerviosas que transmiten la información visual desde los conos y bastones a la corteza visual.
- Describir las respuestas de las células en la corteza visual y la organización funcional de las vías dorsales y ventrales hacia la corteza parietal.
- Definir y explicar la adaptación a la oscuridad y la agudeza visual.
- Describir los trayectos nerviosos que participan en la visión cromática.
- Describir los músculos que participan en los movimientos oculares.
- Enumerar los cuatro tipos de movimientos oculares y la función de cada uno.

INTRODUCCIÓN

Los ojos son órganos complejos de los sentidos que evolucionaron a partir de manchas primitivas y fotosensibles situadas en la superficie de los invertebrados. Reúnen información del entorno y el cerebro la interpreta para formar una imagen de lo que ocurre dentro del campo de visión. A menudo se ha comparado al ojo con una cámara fotográfica en que la córnea (y el cristalino) actúan como una lente y el diámetro pupilar corresponde al mecanismo de abertura de la cámara y la retina como la película. Pese a lo comentado el ojo y en particular la retina son mucho más complejos que la cámara más cara y refinada. Dentro de su cubierta protectora, cada ojo posee una capa de fotorreceptores que responden a la luz, un sistema de lentes que dirigen la luz en estos fotorreceptores y un sistema de nervios y conductos de impulsos que van desde los receptores hasta el cerebro. Se han realizado innumerables investigaciones en el campo de la neurofisiología de la visión y cabría decir que es uno de los sistemas sensoriales más estudiados y tal vez mejor conocidos. En este capítulo, se describe cómo estos componentes operan para formar las imágenes visuales conscientes.

ANATOMÍA DEL OJO

En la figura 9-1 se muestran las principales estructuras del ojo. La capa protectora externa del globo ocular, llamada **esclerótica** o lo blanco del ojo por donde no pasa la luz, se modifica en su porción anterior para formar la **córnea** transparente, a través de la cual el rayo luminoso penetra en el ojo. El borde externo de la córnea está contiguo a la **conjuntiva**, una membrana mucosa transparente que cubre la esclerótica. Dentro de la esclerótica se encuentra la **coroides**, capa vascularizada que provee oxígeno y nutrientes a las estruc-

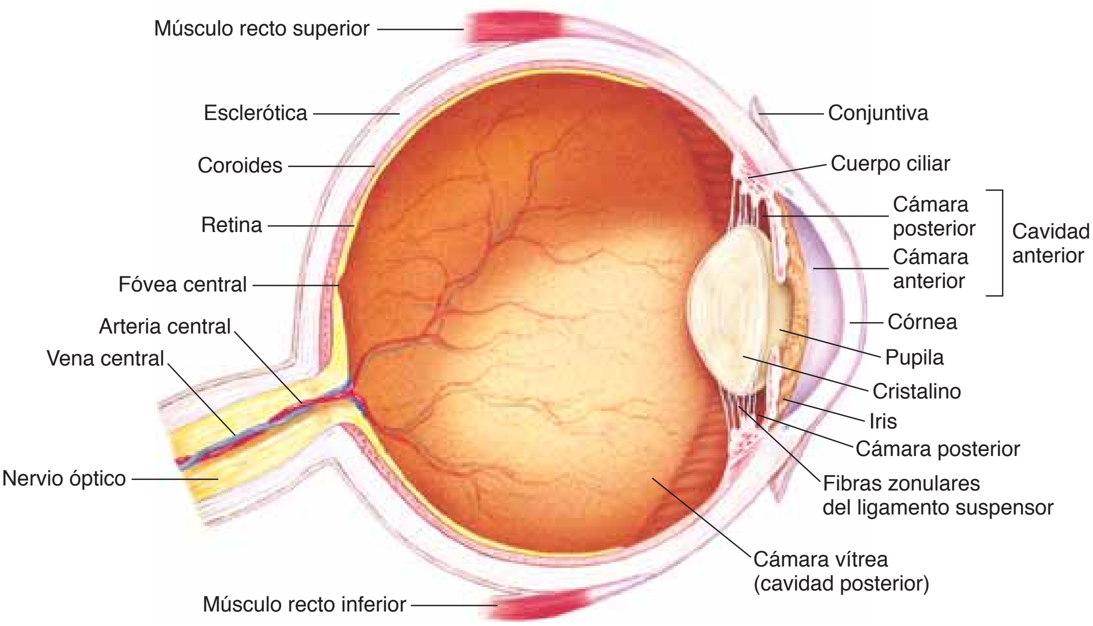


FIGURA 9-1 **Esquema de la anatomía interna del ojo.** (Con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

turas del ojo. La **retina** reviste los dos tercios posteriores de la coroides y es el tejido nervioso que contiene las células receptoras.

El **cristalino** es una estructura transparente sostenida por el **ligamento suspensor del cristalino** (**zónula**). La zónula se adhiere al **cuerpo ciliar**. Este último contiene fibras musculares circulares y longitudinales que se adhieren cerca de la unión corneoesclerótica. Por delante del cristalino, se encuentra el **iris** pigmentado y opaco, el cual corresponde a la porción del ojo que tiene color. El iris, el cuerpo ciliar y la coroides reciben el nombre colectivo de **úvea**. El iris contiene fibras musculares circulares que contraen a la **pupila** y fibras radiales que la dilatan. Las variaciones en el diámetro pupilar permiten modificar hasta cinco veces la cantidad de luz que llega a la retina.

El **humor acuoso** es un líquido transparente, sin proteínas que nutre a la córnea y el cristalino; aquél es producido en el cuerpo ciliar por difusión y transporte activo desde el plasma. Circula a través de la pupila y llena la **cámara anterior** del ojo. Normalmente es reabsorbido por una red de trabéculas hasta el **conducto de Schlemm**, conducto venoso que yace en la unión del iris con la córnea (**ángulo de la cámara anterior**). La obstrucción de esta salida eleva la **presión intraocular**, un factor crítico en el glaucoma (Recuadro clínico 9-1).

La **cámara posterior** es un espacio angosto lleno de líquido, entre el iris, la zónula y el cristalino. La **cámara del vítreo** es el espacio que media entre el cristalino y la retina y está ocupado por un material de aspecto gelatinoso, transparente, conocido como **humor vítreo**.

El ojo está perfectamente protegido de lesiones, gracias a las paredes óseas de la órbita. La córnea es humedecida y su transparencia se conserva gracias a las lágrimas que provienen de la **glándula lagrimal**, en la zona superior de cada órbita, a través de la superficie del ojo para vaciar su contenido en el **conducto lagrimal**, en las vías nasales. El parpadeo hace que la córnea esté húmeda.

RETINA

La retina se extiende en sentido anterior casi hasta el cuerpo ciliar. Está organizada en capas que contienen tipos diferentes de células y prolongaciones nerviosas (fig. 9-2). La capa nuclear externa contiene los **fotorreceptores**, que son **bastones** y **conos**. La capa nuclear interna incluye el pericarion de diversos tipos de interneuronas excitadoras e inhibidoras, incluidas las **células bipolares**, las **horizontales** y las **amacrinas**. La capa ganglionar contiene diversos tipos de **células ganglionares** que se diferencian con base en su morfología, proyecciones y funciones. Las células recién mencionadas son las únicas neuronas de la retina que transmiten impulsos "de salida", y sus axones forman el **nervio óptico**. La capa plexiforme externa está entre las capas nucleares externa e interna; la plexiforme interna se encuentra entre las capas nuclear interna y ganglionar. Los elementos nerviosos de la retina están unidos por un tipo de glia llamado **células de Müller** que forman la **membrana limitante interna** que constituye el límite entre la retina y la cámara del vítreo. Las prolongaciones alargadas de dichas neuronas recorren todo el espesor de la retina. La **membrana limitante externa** separa la zona segmentaria interna de los bastones y conos, del pericarion neuronal.

Los conos y los bastones, ubicados a un lado de la coroides, establecen sinapsis con las células bipolares y estas últimas con las células ganglionares. Existen diferentes tipos de células bipolares, que difieren en su morfología y función. Las células horizontales conectan a las células receptoras con otras células receptoras situadas en la capa plexiforme externa. Las células amacrinas conectan las células ganglionares entre sí en la capa plexiforme interna a través de prolongaciones de diversas longitudes y patrones. Las células amacrinas también establecen conexiones con las terminaciones de las células bipolares. Se han descrito por lo menos 29 tipos de células amacrinas según sus enlaces. Las neuronas de la retina también se unen por medio de conexiones comunicantes.

RECUADRO CLÍNICO 9-1

Glaucoma

La presión intraocular aumentada no es la única causa del **glaucoma**, el cual es una enfermedad degenerativa donde se pierden las células ganglionares de la retina, pero es un factor muy importante de riesgo. Muy pocos pacientes con este padecimiento tienen una presión intraocular normal (10 a 20 mmHg). Sin embargo, la hipertensión ocular empeora el glaucoma y el objetivo del tratamiento es reducir la presión. Por consiguiente, los incrementos de la tensión intraocular (IOP) por lesiones o cirugía originan glaucoma. El trastorno es causado por el drenaje deficiente del humor acuoso, a través del ángulo de filtración formado entre el iris y la córnea. El **glaucoma de ángulo abierto** es una enfermedad crónica causada por la disminución del libre tránsito (permeabilidad) a través de las trabéculas y de ahí al conducto de Schlemm, lo cual culmina en incremento de la IOP. En algunos casos ese tipo de glaucoma proviene de un defecto genético. El **glaucoma en ángulo cerrado** es consecuencia del abombamiento anterógrado del iris al grado de que alcanza la cara posterior de la córnea y oblitera el ángulo de filtración y con ello aminora el flujo de salida del humor acuoso. Sin tratamiento, el glaucoma puede originar ceguera.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El glaucoma se trata con agentes que disminuyen la secreción o la producción del humor acuoso o con fármacos que mejoran la salida de este último humor. Los bloqueadores adrenérgicos β, como el **timolol** disminuyen la secreción del humor acuoso. Los inhibidores de anhidrasa carbónica (como **dorsolamida** o **acetazolamida**) también producen sus efectos beneficiosos al disminuir la secreción de humor acuoso. El glaucoma también se trata con agonistas colinérgicos (como **pilocarpina**, **carbacol** o **fisostigmina**) que incrementan el flujo de salida del humor acuoso al contraer los músculos ciliares. Las **prostaglandinas** también aumentan el flujo de salida del humor acuoso. El uso duradero de **corticoesteroides** origina a veces glaucoma y agrava el peligro de que aparezcan infecciones oculares por hongos o virus.

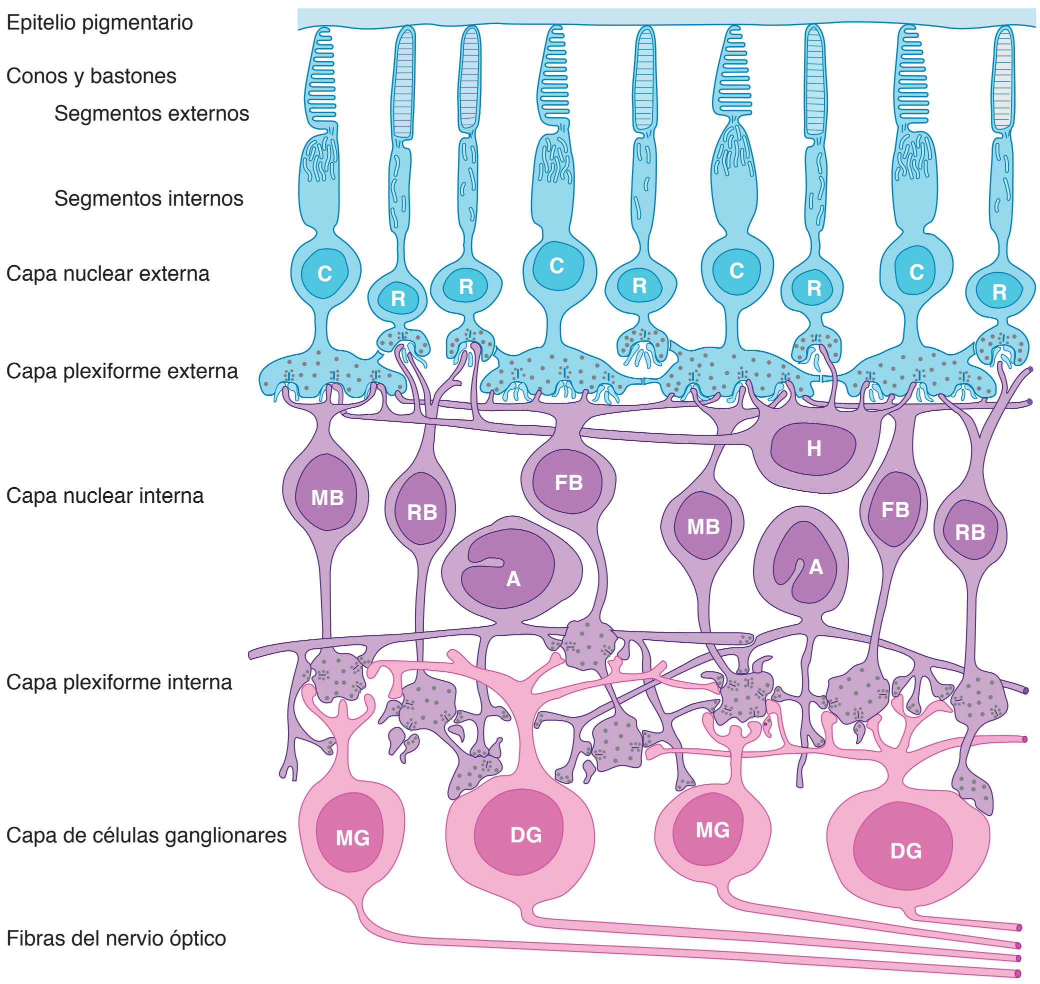


FIGURA 9-2 **Componentes nerviosos del área de la retina que se encuentra por fuera de la fóvea.** C, cono; R, bastón; MB, RB y FB, células enanas, de bastones y células bipolares planas; DG y MG, células ganglionares difusas y enanas; H, células horizontales; A, células amacrinas. (Modificada con autorización de Dowling JE, Boycott BB: Organization of the primate retina: Electron microscopy. Proc R Soc Lond Ser B [Biol] 1966;166:80.)

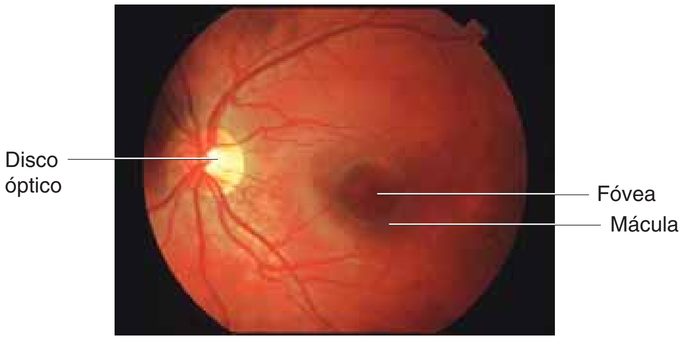


FIGURA 9-3 **Fondo del ojo de una persona sana tal, como se percibe a través del oftalmoscopio.** El fondo de ojo abarca la superficie interior de este órgano, en el lado opuesto al cristalino e incluye la retina, el disco óptico, la mácula y la fóvea y el polo posterior. Las fibras del nervio óptico salen del globo ocular en el disco óptico para formar el nervio de igual nombre. A través del oftalmoscopio se pueden detectar las arterias, las arteriolas y las venas en las capas superficiales de la retina cerca de su superficie con el vítreo (Con autorización del Dr. AJ Weber, Michigan State University).

La capa de receptores de la retina yace sobre el **epitelio pigmentado** próximo a la coroides, de manera que los rayos luminosos deben atravesar las capas de células ganglionares y bipolares para llegar a los conos y bastones. El epitelio pigmentado absorbe rayos luminosos, con lo cual se previene el reflejo de dichos rayos a través de la retina. Estos reflejos generarían una visión borrosa de las imágenes.

El nervio óptico abandona el ojo y los vasos retinianos lo penetran en un punto situado a 3 mm hacia la línea media corporal y ligeramente por arriba del polo posterior del globo ocular. Esta región es visible a través del oftalmoscopio y se le conoce como **papila óptica** (fig. 9-3). La papila carece de receptores visuales, esta área de la retina no responde a la luz y es conocida como **punto ciego**. Cerca del polo posterior del ojo existe una mancha amarillenta conocida como **mácula**. La **fóvea** se encuentra en el centro de la mácula; es una porción de la retina adelgazada y carente de bastones que poseen los seres humanos y otros primates. En ella abundan los conos y cada uno de ellos establece sinapsis con una sola célula bipolar que, a su vez, hace sinapsis con una sola célula bipolar, proporcionando una vía directa hasta el encéfalo. Contiene escasas células superpuestas y carece de vasos sanguíneos. Por ende, la fóvea es el punto donde la **agudeza visual** es mayor. Al fijar la vista en un objeto, normalmente los ojos se desplazan de manera que los rayos luminosos que provienen del objeto caen en la fóvea. La **degeneración macular senil** es un trastorno en que poco a poco desaparece la visión central nítida (Recuadro clínico 9-2).

Se utiliza el oftalmoscopio para explorar el **fondo** de ojo, que es la superficie interior de este órgano en el lado opuesto al cristalino y que incluye la retina, disco óptico, mácula, fóvea y el polo posterior del ojo (fig. 9-3). Con él se exploran las arterias, arteriolas y venas de las capas superficiales de la retina, cerca de su superficie frente al vítreo. Éste corresponde a uno de los sitios del organismo donde se observan fácilmente las arteriolas; por ello, la exploración oftalmoscópica tiene gran utilidad en el diagnóstico y la valoración de la diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. Los vasos retinianos irrigan a las células bipolares y ganglionares, mientras los receptores se nutren principalmente a través del plexo capilar de la coroides. Tal es la razón por la que el desprendimiento de retina es tan nocivo para las células receptoras.

El glaucoma (Recuadro clínico 9-1) modifica el aspecto del fondo de ojo tal como se capta por el oftalmoscopio (fig. 9-4). La fotografía de la izquierda se obtuvo en un primate con un ojo normal y muestra un disco óptico de color “rosado” uniforme. El aspecto de los vasos sanguíneos es relativamente aplanado en el punto en que cruzan el borde del disco y ello se debe a que existe un número normal de fibras ganglionares y los vasos sanguíneos tienen tejido intacto de apoyo a su alrededor. La fotografía de la derecha se obtuvo en un primate con glaucoma inducido experimentalmente al incrementar por largo tiempo la tensión intraocular. Tal como se advierte de manera característica en la neuropatía glaucomatosa del óptico el disco está pálido y en especial en el centro. Los vasos retinianos quedaron deformes en particular en el borde del disco porque no poseyeron el apoyo de tejido y con ello se intensificó la “excavación” del disco.

FOTORRECEPTORES

Cada cono y bastón se divide en un segmento externo, un segmento interno que comprende una región nuclear y una zona sináptica (fig. 9-5). Los segmentos externos son **cilios** modificados que constan de acumulaciones regulares de **sáculos** aplanados o **discos** membranosos. Los segmentos internos abundan en mitocondrias y es la región que sintetiza los compuestos fotosensibles. Los segmentos interno y externo están conectados por el infundíbulo ciliar a través del cual viajan los compuestos mencionados, del segmento interno al externo de los bastones y conos.

Los bastones deben su nombre a su forma fina “a manera de bastón” de sus segmentos externos y cada uno contiene un tallo o infundíbulo de membranas discales, que son organelos intracelulares propios de la membrana, aplanados, que se han desprendido de la membrana externa y con ello flotan libremente. Por lo regular los conos tienen segmentos internos gruesos y externos cónicos aunque su morfología varía de un sitio a otro de la retina. Los sáculos de los conos están formados por el plegamiento de la membrana del segmento externo. Ellos y los discos contienen los compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz y desencadenan los potenciales de acción en las vías visuales.

Los segmentos externos de los bastones se renuevan de manera constante gracias a la formación de nuevos discos en el borde interno del segmento y a la fagocitosis que realizan las células del epitelio pigmentado de los discos antiguos en la punta externa. La renovación de los conos es un proceso más difuso que al parecer ocurre en varios puntos de los segmentos externos.

En las porciones de la retina fuera de la fóvea, predominan los bastones (fig. 9-6) y existe bastante convergencia. Las células bipolares *planas* (fig. 9-2) establecen contacto sináptico con diversos conos, y las células bipolares de los *bastones* hacen contacto sináptico con diversos bastones. Puesto que hay aproximadamente 6 millones de conos y 120 millones de bastones en cada ojo humano, pero sólo 1.2 millones de fibras nerviosas en cada nervio óptico, la convergencia total de los receptores a través de las células bipolares en las células ganglionares es de 105 a 1. Sin embargo, a partir de este punto existe divergencia. Por ejemplo, en la corteza visual el número de neuronas

RECUADRO CLÍNICO 9-2

Agudeza visual y degeneración macular como consecuencia de la senectud

Ésta corresponde al grado al cual se perciben los detalles y los contornos de los objetos y casi siempre se define como la menor distancia de separación entre dos líneas, mientras se las percibe de manera individual. En clínica, la agudeza visual a menudo se mide utilizando las **gráficas** o **cartelones de Snellen con letras**, los cuales se observan a una distancia de 6 m (20 pies). El paciente lee en voz alta la línea más pequeña que distingue. Los resultados se expresan en forma de fracción. El numerador de la fracción es 20, que corresponde a la distancia a la que el individuo lee la gráfica. El denominador es la distancia mayor desde la gráfica a la que una persona sana puede leer la línea más pequeña. La agudeza visual normal es 20/20; un individuo con una agudeza visual de 20/15 tiene una vista mejor que la normal (sin miopía) y alguien con una agudeza visual de 20/100 tiene una vista deficiente. La agudeza visual es un fenómeno complejo y en él influyen muchos factores, incluidos los ópticos (como el estado de los mecanismos formadores de imágenes del ojo); los retinianos (el estado de los conos), y los propios del estímulo (como iluminación, brillantez del estímulo, contraste entre él y el plano de fondo; el tiempo que el sujeto está expuesto al estímulo). Muchos fármacos también ejercen efectos adversos en la agudeza visual. Innumerables pacientes tratados con **amiodarona** (un antiarrítmico) señalan tener cambios en la córnea (**queratopatía**) que incluyen visión borrosa, destellos y aureolas alrededor de luces o fotosensibilidad. El **ácido acetilsalicílico** y otros anticoagulantes originan hemorragia de conjuntiva o retina que también disminuyen la visión. La **maculopatía** es un factor de riesgo de personas que reciben **tamoxifén** contra el cáncer de mama. Los fármacos antipsicóticos como la **tioridazina** causan cambios pigmentarios que afectan la agudeza visual, la visión cromática y la adaptación a la oscuridad.

En Estados Unidos y en Europa se han identificado más de 20 millones de personas con **degeneración macular senil** (**AMD**, *age-related macular degeneration*), que es el deterioro de la agudeza visual central. Casi 30% de las personas de 75 años o mayores tienen la alteración mencionada y es la causa más común de ceguera en quienes tienen 50 años o más. Las mujeres están expuestas a un riesgo mayor que los varones de presentar AMD, situación que también priva entre personas de raza blanca en comparación con las de raza negra. Se conocen dos tipos: húmeda y seca. La primera aparece cuando comienzan a formarse debajo de la mácula finos vasos sanguíneos frágiles. De tales vasos se fuga sangre y líquido, que dañan rápidamente dicha estructura. Los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factors*) pueden contribuir a la proliferación de dichos vasos. El segundo tipo o seco aparece cuando lentamente se degradan los conos de la mácula, lo cual origina pérdida gradual de la visión central.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de **ranibizumab** para tratar AMD húmeda; actúa al inhibir VEGF. Otro fármaco aprobado para tratar la forma húmeda es el **pegaptanib sódico**, que ataca VEGF. El **tratamiento fotodinámico** utiliza un fármaco llamado **visudyne** que se inyecta en la vena de un brazo y es activado por rayo láser con lo cual surge una reacción química que destruye vasos sanguíneos anormales. La **cirugía por láser** se realiza para reparar vasos dañados, si están a alguna distancia de la fóvea. Sin embargo, pueden formarse después de la operación vasos nuevos y evolucionar así hasta que se pierde la visión.

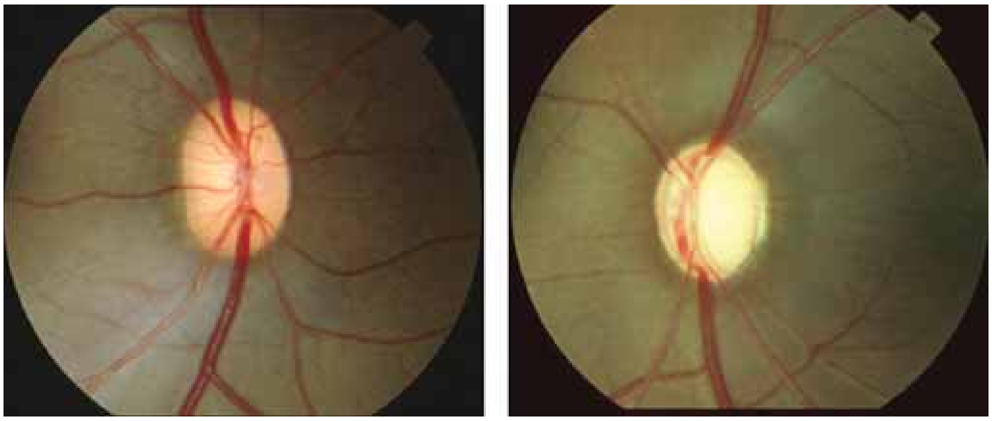


FIGURA 9-4 El fondo de ojo de un primate normal (izquierda) y de otro con glaucoma experimental (derecha) tal como se observan en el oftalmoscopio. Normal: color "rosado" uniforme; los vasos parecen cruzar de manera "relativamente plana" el margen del disco, lo cual se debe al número normal de fibras de neuronas ganglionares y porque ellas cuentan con tejido intacto de apoyo a su alrededor. Ojo con glaucoma: el disco es pálido, en particular en el centro; hay deformación de los vasos, en particular en el borde del disco, pues carece del tejido de apoyo y porque hay una mayor "excavación" del disco. (Con autorización del Dr. AJ Weber, Michigan State University.)

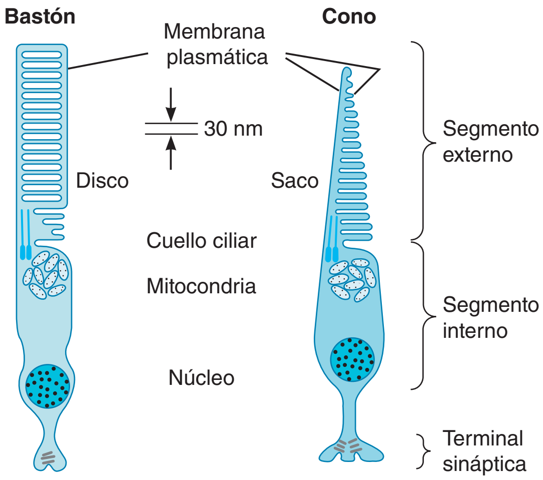


FIGURA 9-5 Esquema de un bastón y un cono. Cada bastón y cada cono se dividen en un segmento externo, un segmento interno con una región nuclear y una zona sináptica. Los sáculos y los discos del segmento externo contienen compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz para iniciar potenciales de acción en las vías visuales. (Reimpresa con autorización de Lamb TD: Electrical responses of photoreceptors. En: *Recent Advances in Physiology*. No. 10, Baker PF [editor]. Churchill Livingstone, 1984.)

que participan en la visión es mil veces mayor que el número de fibras en los nervios ópticos.

Una de las principales características del sistema visual es su potencial para funcionar en un espectro muy amplio de intensidades luminosas. Cuando una persona se traslada de un lugar oscuro a uno muy iluminado, la intensidad de la luz se incrementa 10 unidades log, esto es, un factor de 10 000 millones. Un factor que reduce las fluctuaciones de la intensidad es el diámetro pupilar; cuando disminuye de 8 a 2 mm, su área se reduce por un factor de 16 y la intensidad luminosa en la retina disminuye más de una unidad log.

Otro factor para reaccionar a las fluctuaciones en la intensidad, es la presencia de dos tipos de receptores. Los bastones son muy sensibles a la luz y constituyen los receptores para la visión nocturna (**visión escotópica**). El aparato visual escotópico es incapaz de resolver los detalles y los límites de los objetos o definir su color. Los conos tienen un umbral mucho más alto, pero el sistema de conos posee mayor agudeza y es el sistema encargado de la visión en la luz brillante (**visión fotópica**) y de la visión de color. El sistema nervioso central participa de dos maneras en el ojo: aportaciones de los bastones y aportaciones de los conos. La existencia de estos dos tipos de aportaciones, cada una funcionando al máximo en distintas circunstancias de iluminación, se denomina **teoría de la duplicidad**.

MECANISMO FOTORRECEPTOR

Los cambios que desencadenan potenciales de acción en la retina son generados por la acción de la luz sobre los compuestos fotosensibles de los conos y los bastones. Cuando la luz es absorbida por estas sustancias, la estructura de éstos cambia, lo cual desencadena una secuencia de acontecimientos que generan actividad nerviosa.

El ojo es único dado que los receptores potenciales de los fotoreceptores y las respuestas eléctricas de la mayor parte de los demás elementos nerviosos de la retina corresponde a potenciales circunscritos y escalonados, y únicamente en las células ganglionares se generan los potenciales de acción de todo o nada que son transmitidos a una distancia considerable. Las respuestas de los conos, los bastones y las células horizontales son hiperpolarizantes y las respuestas de las células bipolares son hiperpolarizantes o despolarizantes, mientras que las células amacrinas generan potenciales despolarizantes y espigas de actividad eléctrica que actúan como potenciales generadores de los potenciales propagados, que se originan en las células ganglionares.

El poder receptor de los conos se activa y desactiva de manera súbita, mientras el potencial del receptor de los bastones se activa de modo repentino y se desactiva con lentitud. Las curvas que relacionan la amplitud de los potenciales de los receptores y la intensidad del estímulo tienen una forma similar en los conos y los bastones,

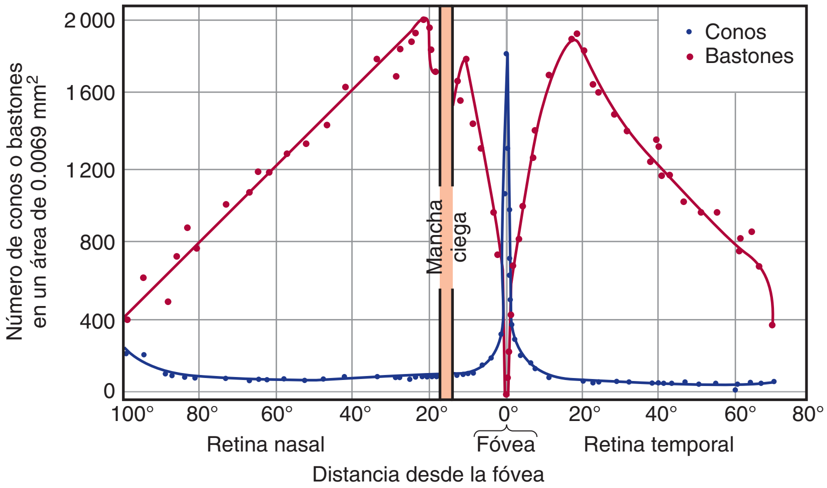


FIGURA 9-6 Densidad de conos y bastones a lo largo del meridiano horizontal a través de la retina humana. La gráfica de la agudeza visual relativa en las diversas áreas del ojo adaptado a la luz sería paralela a la curva de densidad de los conos; una gráfica similar de la agudeza relativa del ojo adaptado a la oscuridad sería paralela a la curva de densidad de los bastones.

pero estos últimos son mucho más sensibles. Por tanto, las respuestas de los bastones son directamente proporcionales a la intensidad de los estímulos cuando el nivel de la iluminación es menor que el umbral de los conos. Por otro lado, las reacciones de los conos son directamente proporcionales a la intensidad del estímulo en un entorno muy iluminado, cuando las respuestas de los bastones son máximas y no pueden cambiar. Esta es la razón por la que los conos generan buenas reacciones a los cambios en la intensidad luminosa mayor que la de fondo, pero no representa la iluminación absoluta, mientras que los bastones detectan la iluminación absoluta.

BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES DE LOS FOTORRECEPTORES

Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye desde el segmento interior hasta el exterior (fig. 9-7). Asimismo, la corriente fluye hacia el extremo sináptico del fotorreceptor. La bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+) en el segmento interno preserva el equilibrio iónico. Durante la oscuridad, la liberación de transmisores sinápticos es constante. Cuando la luz llega al segmento externo, las reacciones desencadenadas cierran algunos de los conductos de sodio y el resultado es un potencial receptor hiperpolarizante. La hiperpolarización aminora la liberación de glutamato y ello genera una señal que llega a las células bipolares, que culmina en la aparición de potenciales de acción en las células ganglionares. Los potenciales mencionados son transmitidos al cerebro.

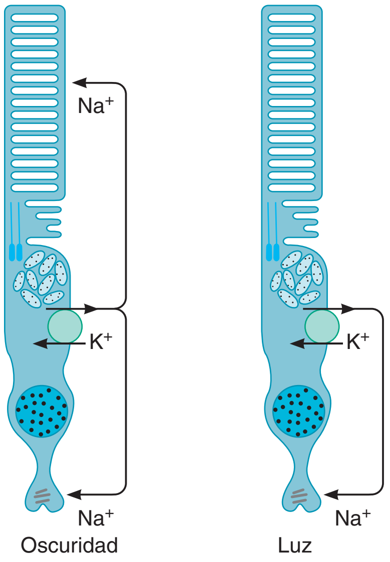


FIGURA 9-7 Efecto de la luz sobre la corriente en los receptores visuales. En la oscuridad, los conductos de sodio (Na^+) del segmento exterior se mantienen abiertos gracias al monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). La luz provoca una mayor conversión de cGMP en 5′-GMP y algunos conductos se cierran. Esto provoca hiperpolarización de la terminal sináptica del fotorreceptor.

RODOPSINA

El pigmento fotosensible de los bastones recibe el nombre de **rodopsina** (o **púrpura visual**). Está compuesta de **retinal**, el aldehído de la vitamina A y una proteína llamada **opsina**. Debido a la importancia de la vitamina A en la síntesis de retinal no es de sorprender que la hipovitaminosis A ocasione trastornos visuales **(consúltese el Recuadro clínico 9-3)**.

La opsina tiene un peso molecular de 41 kDa. Está presente en las membranas de los discos de los bastoncitos y comprende 90% de la proteína total de tales membranas. Es una parte de la gran familia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR; *G protein-coupled receptors*). El retinal tiene una disposición paralela con la superficie de la membrana (fig. 9-8) y está unido a un residuo de lisina en posición 296 en el séptimo dominio transmembrana.

RECUADRO CLÍNICO 9-3

Hipovitaminosis A

La vitamina A fue la primera vitamina liposoluble identificada y es parte de una familia de compuestos llamados retinoides. La deficiencia de tal sustancia es rara en Estados Unidos, pero sigue siendo un grave problema de salud pública en los países en desarrollo. Cada año, en promedio, 80 000 personas a nivel mundial (más bien niños en países subdesarrollados) quedan ciegos por la hipovitaminosis A grave. La deficiencia de la vitamina proviene del consumo inadecuado de alimentos en que abunda ella (hígado, riñones, huevos completos, leche, crema y queso) o caroteno β, precursor de la misma, presente en verduras foliáceas verdes y en frutas y verduras amarillas o de color naranja. Uno de los primeros defectos visuales que surgen cuando hay hipovitaminosis A es la ceguera nocturna (nictalopía). La deficiencia en cuestión también contribuye a la ceguera al hacer que el ojo se seque en grado sumo, lo cual daña la córnea (xeroftalmía) y la retina. La vitamina A en primer lugar altera la función de los bastones, pero conforme se desarrolla la deficiencia también surge de modo concomitante la degeneración de los conos. La deficiencia duradera se acompaña de cambios anatómicos en los bastones y los conos, seguidos de una degeneración en las capas nerviosas de la retina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento con vitamina A hace que se recupere la función retiniana si se emprende antes de que se destruyan los receptores. Los alimentos con abundante vitamina A comprenden hígado, carnes de res y de pollo, huevos, leche completa, ñame, zanahorias, espinaca, berza y otras verduras verdes. Se necesitan también otras vitaminas y en particular las del complejo B para el funcionamiento normal de la retina y otros tejidos nerviosos.

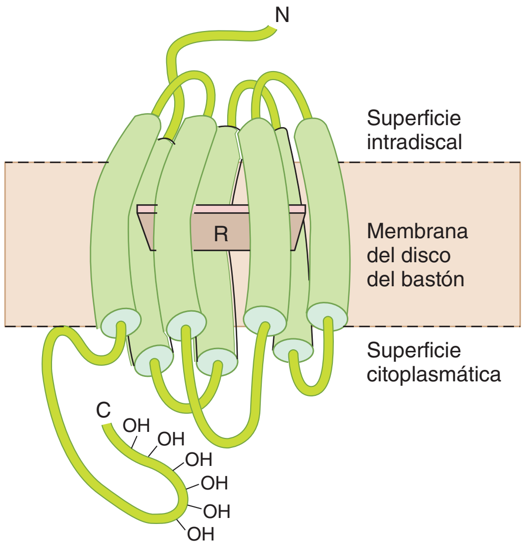

N
Superficie intradiscal
R
Membrana del disco del bastón
Superficie citoplasmática
C
OH
OH
OH
OH
OH
OH

FIGURA 9-8 Esquema de la estructura de la rodopsina, en que se observa la posición del retinal en la membrana discal del bastón. El retinal (R) está situado en sentido paralelo a la superficie de la membrana y unido a un residuo lisínico en posición 296 en el séptimo dominio transmembrana.

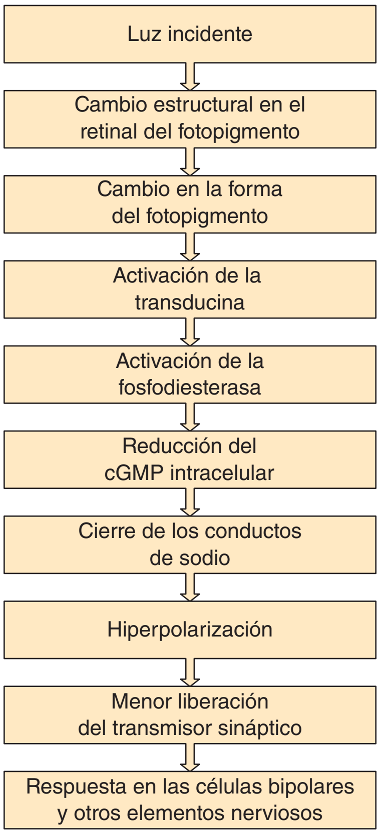

Luz incidente
Cambio estructural en el retinal del fotopigmento
Cambio en la forma del fotopigmento
Activación de la transducina
Activación de la fosfodiesterasa
Reducción del cGMP intracelular
Cierre de los conductos de sodio
Hiperpolarización
Menor liberación del transmisor sináptico
Respuesta en las células bipolares y otros elementos nerviosos

FIGURA 9-9 Secuencia de acontecimientos que participan en la fototransducción de los bastones y los conos. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

En la **figura 9-9** se resume la sucesión de fenómenos en los fotorreceptores gracias a los cuales la luz incidente genera una señal en la siguiente unidad nerviosa en la retina. En la oscuridad, el retinal en la rodopsina posee la configuración 11-*cis*. La única acción de la luz es cambiar la forma del retinal y transformarlo en el isómero holo-*trans*; ello a su vez modifica la configuración de la opsina y el cambio en esta última activa su proteína G heterotrimérica que en este caso recibe el nombre de **transducina** que tiene varias subunidades Tα, Gβ1 y Gγ1. Después de que el retinal 11-*cis* se transforma a la configuración holo-*trans*, se separa de la opsina en un proceso llamado "blanqueamiento" que cambia el color rosado, de la rodopsina, en otro amarillo pálido de la opsina.

Una parte del retinal holo-*trans* se transforma de nuevo a la configuración 11-*cis*, por acción de la retinal isomerasa y una vez más se une a la escotopsina y con ello repone la cantidad de ella presente. Parte del retinal 11-*cis* también se sintetiza a partir de la vitamina A. Todas las reacciones mencionadas, salvo la formación del isómero holo-*trans* del retinal, son independientes de la intensidad lumínica y se desarrollan igualmente bien en la luz o en la oscuridad. Por todo ello la cantidad de rodopsina en los receptores varía en sentido inverso al nivel de luz incidente.

La transducina de la proteína G cambia a GTP (*guanosine triphosphate*) en GDP (*guanosine diphosphate*), y se separa la subunidad α. Esta última permanece activa hasta que su actividad intrínseca de GTPasa hidroliza GTP. La terminación de la actividad de la transducina también es acelerada por su unión con la β-arrestina. La subunidad α activa la cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) fosfodiesterasa que transforma cGMP en 5′-GMP. En circunstancias normales cGMP actúa directamente en los conductos de sodio para conservarlos en posición abierta, de tal forma que la disminución de la concentración citoplásmica de cGMP hace que se cierren algunos conductos de sodio, con lo que se genera el potencial de hiperpolarización. La cascada anterior de reacciones se produce con enorme rapidez y amplifica la señal luminosa. La amplificación permite explicar la extraordinaria sensibilidad de los fotorreceptores de bastoncitos, que son capaces de producir una señal detectable incluso a un fotón de luz.

La luz disminuye la concentración de Ca^{2+} y también la de Na^+ de los fotorreceptores. La disminución resultante en la concentración de Ca^{2+} activa la guanilil ciclasa que genera más cGMP. También inhibe la fosfodiesterasa fotoactivada. Las dos acciones aceleran la recuperación, lo cual devuelve a los conductos de Na^+ su posición abierta.

PIGMENTOS DE LOS CONOS

Los primates tienen tres tipos diferentes de conos. Los receptores se especializan en la visión cromática y responden al máximo a la luz con longitudes de onda de 440, 535 y 565 nm. Cada uno contiene retinal y una opsina; esta última se asemeja a la rodopsina y abarca la anchura de la membrana del cono siete veces, y cada tipo de cono posee una estructura característica. Los detalles de las respuestas de los conos a la luz probablemente sean similares a los de los bastones. La luz activa el retinal y a su vez éste activa una transducina del cono, proteína G que difiere moderadamente de la que se observa en el bastón. A su vez la transducina del cono activa la fosfodiesterasa, que cataliza la conversión de cGMP en 5′-GMP lo que cierra los conductos de sodio entre el líquido extracelular y el citoplasma del cono y aminora la concentración intracelular de dicho ion y surge hiperpolarización de las terminaciones sinápticas del cono.

MELANOPSINA

Unas cuantas células ganglionares de la retina contienen **melanopsina** y no rodopsina o pigmentos del cono. Los axones de dichas neuronas envían proyecciones hacia los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, con los cuales forman conexiones que sincronizan a diversos ritmos endocrinos y circadianos de otro tipo con el ciclo de luz-oscuridad (cap. 14). Cuando se practica la ablación del gen de melanopsina, se anula la inducción fótica circadiana. También aminora el reflejo fotomotor de la pupila (que describiremos adelante) y desaparece cuando se desactivan los bastones y los conos. Por lo expuesto, parte de las respuestas pupilares y todas las respuestas de inducción circadiana a cambios de la luz-oscuridad son controladas por un sistema diferente del de conos y bastones.

TRANSFORMACIÓN DE LA INFORMACIÓN VISUAL EN LA RETINA

En cierto sentido, la transformación de la información visual en la retina comprende la formación de tres imágenes. La primera, formada por la acción de la luz sobre los fotorreceptores, cambia en una segunda imagen gracias a las células bipolares y ésta a su vez es convertida en una tercera imagen por las células ganglionares. En la formación de la segunda imagen, la señal es modificada por las células horizontales y en la estructuración de la tercera imagen participan las células amacrinas. El patrón de impulsos en los cuerpos geniculados laterales cambia muy poco, de manera que la tercera imagen llega hasta la corteza occipital.

Una característica de las células bipolares y ganglionares (así como de las células del cuerpo geniculado lateral y las células de la cuarta capa de la corteza visual) es que responden mejor a un estímulo pequeño y circular; otra característica es que, dentro de su campo de recepción, un anillo de luz alrededor del centro (iluminación circundante) inhibe la respuesta a la mancha central (fig. 9-10). El centro puede ser excitador con un entorno inhibidor (**célula “centrada”**) o bien inhibidor con un entorno excitador (**célula “descentrada”**). Probablemente la inhibición de la respuesta central al entorno es consecutiva a la retroalimentación inhibidora de un fotoreceptor a otro regulada por las células horizontales. Por tanto, la activación de los fotorreceptores cercanos por medio de la adición del anillo desencadena la hiperpolarización de las células horizontales, lo cual a su vez inhibe la respuesta a los fotorreceptores activados en el centro. Un ejemplo de **inhibición lateral** (tipo de inhibición en la que la activación de una unidad nerviosa específica se acompaña de inhibición de la actividad de las unidades cercanas) es la inhibición de la respuesta a la iluminación central por un aumento en la iluminación circundante. Este es un fenómeno general en el sistema sensitivo de los mamíferos y ayuda a acentuar los márgenes de un estímulo y mejorar la discriminación.

En la retina, se lleva a cabo una gran transformación de las imágenes visuales, en gran parte a través de las células amacrinas. Por ejemplo, el movimiento de un objeto dentro del campo visual se separa del movimiento de fondo causado por los cambios en la postura y los movimientos oculares. Esto se demostró al obtener registros de las neuronas ópticas. Cuando un objeto se movía a una velocidad distinta o en una dirección diferente a la de fondo, se generaba un impulso. Sin embargo, cuando el objeto se movía igual que el de fondo se producía inhibición y no se generaban señales del nervio óptico.

MECANISMO DE FORMACIÓN DE IMÁGENES

El ojo convierte la energía del espectro visible en potenciales de acción en el nervio óptico. Las longitudes de onda de la luz visible varían de 397 a 723 nm. Las imágenes de los objetos en el ambiente se concentran en la retina. Los rayos luminosos que chocan con la retina generan potenciales en los conos y los bastones. Los impulsos iniciados en la retina son conducidos hasta la corteza cerebral, donde producen el sentido de la vista.

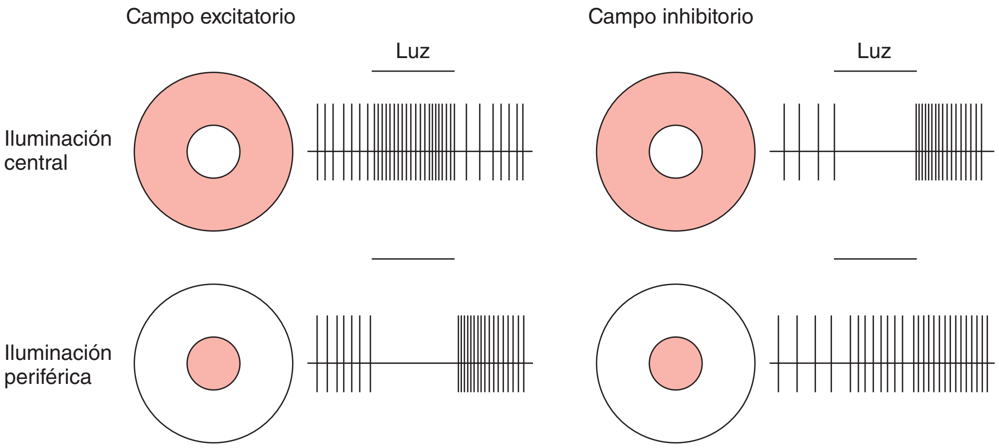


FIGURA 9-10 Respuestas de las neuronas ganglionares retinianas a la luz enfocada en las zonas de sus campos receptivos indicados en blanco. A la derecha de cada esquema campimétrico receptivo está la representación de los potenciales de acción registrados de una neurona ganglionar en respuesta a la luz que se enciende y apaga. Adviértase que en tres de las cuatro situaciones hay una descarga cada vez mayor cuando la luz se apaga. (Con autorización de Kuffler SW: Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 1953 Jan; 16(1);37-68.)

PRINCIPIOS DE ÓPTICA

Los rayos luminosos se desvían cuando pasan de un medio con alguna densidad a otro con densidad distinta, a excepción de los casos en los que chocan perpendiculares a la interfase (fig. 9-11). La inclinación de los rayos luminosos se denomina **refracción** y es el mecanismo que permite enfocar una imagen precisa en la retina. Los rayos luminosos paralelos que chocan con una lente biconvexa son desviados hacia un punto (**punto focal principal**) ubicado detrás del cristalino. El punto focal principal se sitúa en una línea que atraviesa los centros de la curvatura del cristalino, que forman el **eje principal**. La distancia entre el cristalino y el foco principal es la **distancia focal principal**. Para fines prácticos, los rayos luminosos de un objeto al encontrarse con el cristalino a más de 6 m se consideran paralelos. Los rayos de un objeto que se halla a menos de 6 m de distancia son divergentes y, por tanto, son llevados a un foco situado más atrás en el eje principal que el foco principal. Las lentes bicóncavas provocan la divergencia de los rayos luminosos.

El poder de refracción es directamente proporcional a la curvatura de una lente. El poder de refracción de una lente se mide en **dioptrías** y el número de éstas es el recíproco de la distancia focal principal en metros. Por ejemplo, una lente con distancia focal principal de 0.25 m, tiene un poder de refracción de 1/0.25, o cuatro dioptrías. El ojo humano posee un poder de refracción de aproximadamente 60 dioptrías en reposo.

En el ojo, la luz se refracta en la superficie anterior de la córnea, así como en las superficies anterior y posterior del cristalino. Sin embargo, es posible dibujar un esquema de la refracción sin introducir ningún error importante, al trazar los rayos luminosos como si toda la refracción ocurriera en la superficie anterior de la córnea (fig. 9-11). Es importante señalar que la imagen de la retina está invertida. Las conexiones de los receptores retinianos son tales que desde el nacimiento cualquier imagen invertida en la retina se ve hacia arriba y se proyecta hacia el campo visual contrario al área retiniana estimulada. Esta percepción existe en los lactantes y es innata. Si las imágenes retinianas se voltean hacia abajo con una lente especial, los objetos se observan como si estuvieran hacia abajo.

TRASTORNOS FRECUENTES EN EL MECANISMO DE CREACIÓN DE LAS IMÁGENES

En algunas personas, el globo ocular es más corto de lo normal y los rayos luminosos paralelos llegan hasta un punto focal ubicado detrás de la retina. Esta anomalía se denomina **hipermetropía** (fig. 9-12).

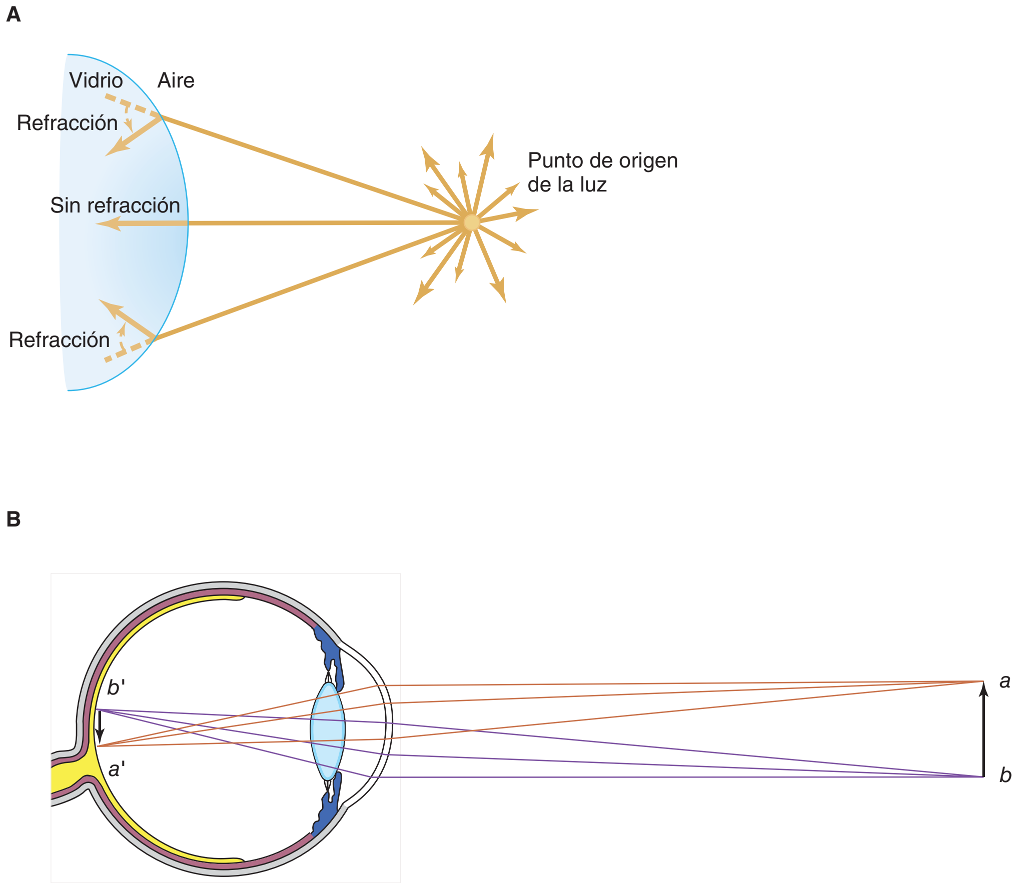


FIGURA 9-11 Enfoque del punto donde se origina la luz. A) Cuando una serie de rayos luminosos divergentes penetra en un medio denso formando un ángulo con su superficie convexa, la refracción los inclina hacia adentro. **B)** Refracción de la luz a través del sistema del cristalino. Para fines de sencillez, la refracción se muestra únicamente en la superficie corneal (que es el sitio de la mayor refracción), si bien también ocurre en el cristalino y otros sitios. La luz que llega de *a* (arriba) y *b* (abajo) se inclina en direcciones opuestas, lo cual provoca que *b′* se encuentre por arriba de *a′* en la retina. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: Vander's *Human Physiology,* 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

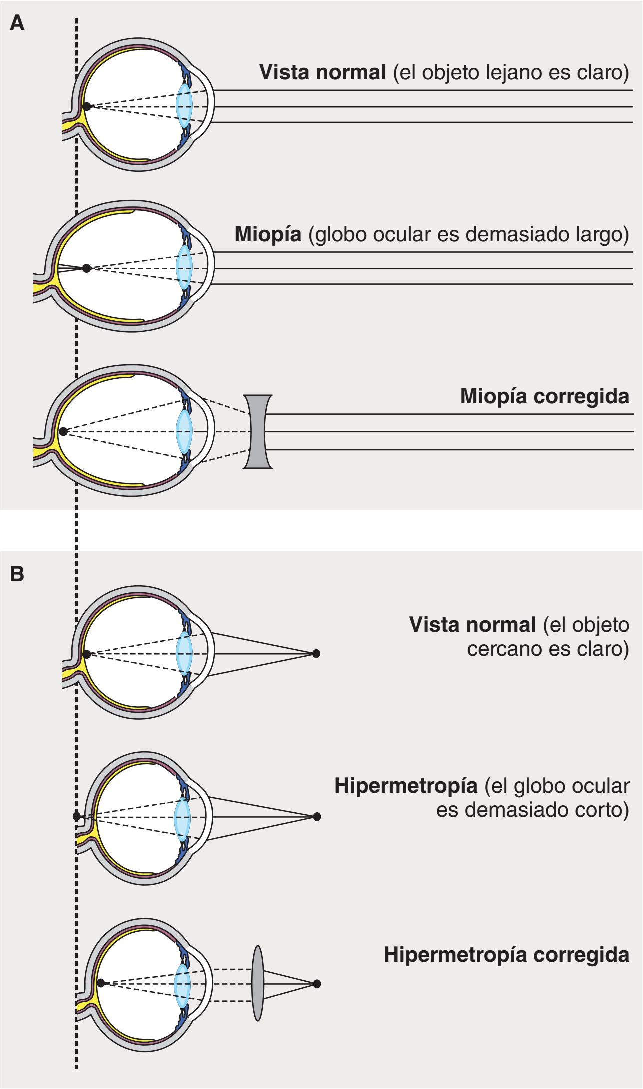

A
Vista normal (el objeto lejano es claro)
Miopía (globo ocular es demasiado largo)
Miopía corregida
B
Vista normal (el objeto cercano es claro)
Hipermetropía (el globo ocular es demasiado corto)
Hipermetropía corregida

FIGURA 9-12 Anomalías frecuentes del sistema óptico del ojo. **A)** En la miopía, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos se concentran por delante de la retina. La colocación de una lente bicóncava frente al ojo provoca que los rayos luminosos diverjan ligeramente antes de llegar al ojo, de manera que son llevados a un foco en la retina. **B)** En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos llegan a un punto focal situado detrás de la retina. Una lente biconvexa corrige este fenómeno al agregar poder de refracción al cristalino del ojo. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

Este defecto se puede compensar por medio de una acomodación sostenida, incluso al observar objetos a distancia, pero el esfuerzo muscular prolongado es cansado y provoca cefalea y visión borrosa. La convergencia prolongada de los ejes visuales que acompaña a la acomodación origina finalmente **estrabismo** (Recuadro clínico 9-4). Esta anomalía se corrige con lentes convexas, que ayudan al poder de refracción del ojo, al acortar la distancia focal.

En la **miopía**, el diámetro anteroposterior del globo ocular es muy largo (fig. 9-12). Se dice que la miopía es de origen genético. No obstante, hay una correlación positiva entre el hecho de dormir en un cuarto iluminado antes de los dos años de edad y la aparición

RECUADRO CLÍNICO 9-4

Estrabismo y ambliopía

El **estrabismo** es la falta de alineación de los ojos y constituye uno de los trastornos más habituales en la infancia, con una frecuencia aproximada de 4% de los niños menores de seis años de edad. Se caracteriza por la desviación de uno o ambos ojos hacia adentro (bizco), afuera (ojos divergentes), arriba o abajo. En algunos casos se combinan varias anomalías. El estrabismo recibe también los nombres de "bizco o estrábico". Éste ocurre cuando las imágenes visuales no caen sobre los puntos retinianos correspondientes. Si las imágenes visuales llegan siempre a puntos no correspondientes en ambas retinas de un niño pequeño, una finalmente es suprimida (**escotoma por supresión**). Esta supresión constituye un fenómeno cortical, que no suele aparecer en los adultos. Es importante instituir el tratamiento antes de los seis años de edad puesto que si la supresión persiste, la pérdida de la agudeza visual en el ojo que genera la imagen suprimida se torna permanente.

En los niños en quienes la vista en un ojo es borrosa o distorsionada por un error de refracción, se observa una supresión similar con pérdida permanente de la agudeza visual. La pérdida visual en estos casos se denomina **ambliopía ex anopsia** término que se refiere a la pérdida de la agudeza visual que no es consecutiva a un trastorno orgánico del ojo. Por lo general, estos niños tienen un ojo débil con mala visión y un ojo sano con visión normal. Afecta a cerca de 3% de la población general. La ambliopía también se denomina "ojo flojo" y con frecuencia se acompaña de estrabismo.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **atropina** (antagonista de receptores muscarínicos colinérgicos) y **mióticos** como el **yoduro de ecotiofato** se pueden aplicar en el ojo para corregir el estrabismo y la ambliopía. La atropina originará visión borrosa en el ojo sano para obligar a la persona a usar el ojo más débil. El "entrenamiento" de músculos extraoculares por medio del **tratamiento optométrico de la visión** también ha sido útil incluso en sujetos que tienen más de 17 años de edad.

Algunos tipos de estrabismo se pueden corregir por medio del acortamiento quirúrgico de algunos músculos oculares, con ejercicios de entrenamiento de los músculos oculares y mediante la utilización de anteojos con prismas que inclinan los rayos luminosos lo suficiente como para compensar la posición anómala del globo ocular. No obstante, persisten las alteraciones leves de la **percepción de profundidad**. Se dice que las anomalías congénitas de los mecanismos de las trayectorias visuales provocan tanto estrabismo como defectos en la percepción de la profundidad. En los simios lactantes, el hecho de cubrir un ojo con un parche durante tres meses origina pérdida de las columnas de dominio ocular; la información proveniente del otro ojo abarca todas las células corticales y el ojo parchado se vuelve ciego desde el punto de vista funcional. En los niños con estrabismo, aparecen cambios similares.

ulterior de miopía. Por consiguiente, al parecer la forma del globo ocular depende en parte de la refracción de la que es objeto. En los adultos humanos jóvenes, el hecho de trabajar fijando la vista en actividades como estudiar, acelera el desarrollo de miopía. Este defecto se corrige si se usan anteojos bicóncavos, los cuales provocan la ligera divergencia de los rayos luminosos paralelos antes de chocar con el ojo.

El **astigmatismo** es un trastorno frecuente en el cual la curvatura de la córnea no es uniforme. Cuando la curvatura en un meridiano difiere de la de los demás, los rayos luminosos en ese meridiano son refractados hacia un foco distinto, de tal manera que parte de la imagen retiniana es borrosa. Cuando el cristalino se desalinea o la curvatura del cristalino es desigual el resultado es una anomalía similar, pero estos problemas son inusuales. Por lo general, el astigmatismo se corrige con anteojos cilíndricos, colocados de manera tal que igualan la refracción en todos los meridianos.

ACOMODACIÓN

Cuando el músculo ciliar se relaja, los rayos luminosos paralelos que chocan contra el ojo sano desde el punto de vista óptico (**emétrope**) viajan hasta un punto focal en la retina. Siempre y cuando se mantenga esta relajación, los rayos de los objetos que se encuentran a menos de 6 m del observador viajan hasta un punto focal ubicado por detrás de la retina y, por tanto, los objetos aparecen borrosos. El problema de llevar los rayos divergentes de objetos cercanos a un foco en la retina se puede eliminar al aumentar la distancia entre el cristalino y la retina o al incrementar la curvatura o el poder de refracción del cristalino. En los peces con esqueleto, la alteración se resuelve al aumentar la longitud del globo ocular, solución análoga a la manera como las imágenes de los objetos que se encuentran a menos de 6 m se enfocan en una cámara al alejar la lente de la película. En los mamíferos, este trastorno se suprime si se aumenta la curvatura del cristalino.

El proceso por el cual se incrementa la curvatura del cristalino se denomina **acomodación**. Durante el reposo, el cristalino permanece bajo tensión gracias a sus ligamentos. La sustancia del cristalino es maleable y su cápsula es elástica; por ello, éste se mantiene aplanado. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, el músculo ciliar se contrae. De este modo disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, de manera que éste adquiere una forma más convexa (**fig. 9-13**). El cambio es mayor en la superficie anterior del cristalino. En los individuos jóvenes, tal cambio en la forma agrega hasta 12 dioptrías al poder de refracción del ojo. La relajación de los ligamentos del cristalino gracias a la contracción del músculo ciliar es consecutiva en parte a la acción esfinteriforme de las fibras musculares circulares del cuerpo ciliar y, parcialmente, a la contracción de las fibras musculares longitudinales que se fijan en la porción anterior, cerca de la unión corneoesclerótica. Cuando estas fibras se contraen, tiran del cuerpo ciliar completo hacia adelante y adentro. Este movimiento acerca los bordes del músculo ciliar. En el **Recuadro clínico 9-5** se describen los cambios que sufre la acomodación con la edad.

Además de la acomodación, los ejes visuales convergen y la pupila se contrae cuando la persona observa un objeto cercano. Esta respuesta en tres partes (acomodación, convergencia de los ejes visuales y constricción pupilar) se llama **respuesta de la visión próxima**.

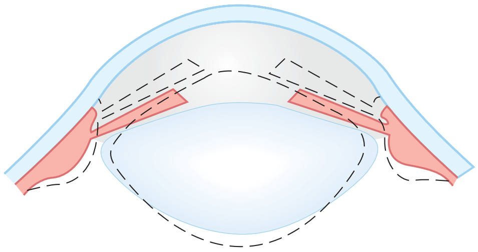


FIGURA 9-13 Acomodación. Las líneas sólidas representan la forma del cristalino, el iris y el cuerpo ciliar durante el reposo; las líneas punteadas representan su forma durante la acomodación. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, los músculos ciliares se contraen. De esta manera, disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, con lo cual éste adquiere una forma más convexa. (De Waxman SG: Clinical Neuroanatomy, 26th ed. McGraw-Hill, 2010.)

REFLEJOS PUPILARES A LA LUZ

Cuando la luz se dirige hacia un ojo, la pupila se contrae (**respuesta directa a la luz**). La pupila del otro ojo también se contrae (**reflejo luminoso consensual**). Las fibras del nervio óptico en las que viajan los impulsos que provocan estas reacciones pupilares abandonan los nervios ópticos cerca de los cuerpos geniculados laterales. En cada lado, penetran al mesencéfalo a través del brazo del colículo superior y terminan en el núcleo pretectal. A partir del núcleo, las fibras nerviosas establecen sus proyecciones hasta los **núcleos de Edinger-Westphal** ipsolateral y contralateral que contienen neuronas parasimpáticas preganglionares dentro del **tercer par craneal** o **nervio motor ocular común**. Las neuronas mencionadas terminan en el ganglio ciliar y de éste establecen proyecciones los nervios posgan-

RECUADRO CLÍNICO 9-5

Acomodación y envejecimiento

La acomodación es un proceso activo que requiere de esfuerzo muscular y, por tanto, en ocasiones es cansado. De hecho, el músculo ciliar corresponde a uno de los músculos que más se utilizan en el cuerpo. El grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino es limitado y los rayos luminosos provenientes de un objeto situado muy cerca de la persona no pueden llegar hasta un foco de la retina, incluso haciendo el mayor esfuerzo. El punto más cercano al ojo al que es posible llevar un objeto cuando se enfoca por medio de acomodación, se denomina **punto de visión próxima**. El punto cercano se aleja con los años, al principio lentamente y después con rapidez, de 9 cm a los 10 años de edad a casi 83 cm a los 60 años de vida. La causa principal de este alejamiento es el endurecimiento del cristalino, con pérdida resultante de la acomodación consecutiva a una reducción constante en el grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino. Cuando una persona sana alcanza los 40 o 45 años de edad, ha perdido suficiente acomodación como para dificultar la lectura y los trabajos de cerca. Este trastorno se conoce como **presbicia** y se corrige usando anteojos con lentes convexas.

glionares hasta el músculo ciliar. Esta vía se encuentra dorsal a la vía de la respuesta cercana. Por tanto, en ocasiones, la respuesta luminosa se pierde; en cambio, la respuesta a la acomodación permanece íntegra (**pupila de Argyll Robertson**). Una causa de esta anomalía es la sífilis del sistema nervioso central, pero la pupila de Argyll Robertson también se observa en otras enfermedades que provocan lesiones selectivas en el mesencéfalo.

RESPUESTAS EN LAS VÍAS VISUALES Y LA CORTEZA

VÍAS NERVIOSAS

Los axones de las neuronas ganglionares se dirigen en sentido caudal dentro del nervio óptico y la **cintilla óptica** para terminar en el **cuerpo geniculado lateral** en el tálamo **(fig. 9-14)**. Las fibras que provienen de cada mitad nasal de la retina establecen decusación en el **quiasma óptico**. En el cuerpo geniculado las fibras de la mitad nasal de la retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman el **fascículo geniculocalcarino**, mismo que pasa hasta el lóbulo occipital de la corteza cerebral. Más adelante se revisarán los efectos de lesiones en las vías mencionadas, en la función visual.

Algunos axones de neuronas ganglionares no pasan por el núcleo geniculado lateral (LGN, *lateral geniculate nucleus*) para establecer proyecciones directas en el área pretectal; la vía en cuestión media el reflejo fotomotor de la pupila y los movimientos oculares. La corteza frontal también interviene en los movimientos de los ojos y en particular en los movimientos finos. Los **campos frontales** de ambos lados en esta parte de la corteza se ocupan del control de los movimientos sacádicos y un área exactamente por delante de dichos campos se ocupa de las vergencias y la respuesta cercana.

Se han realizado investigaciones en monos y en seres humanos por medio de tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y otras técnicas imagenológicas, las áreas cerebrales activadas por los estímulos visuales. La activación se produce no solamente en el lóbulo occipital, sino también en partes de la corteza temporal inferior y la parietal posteroinferior, zonas del lóbulo

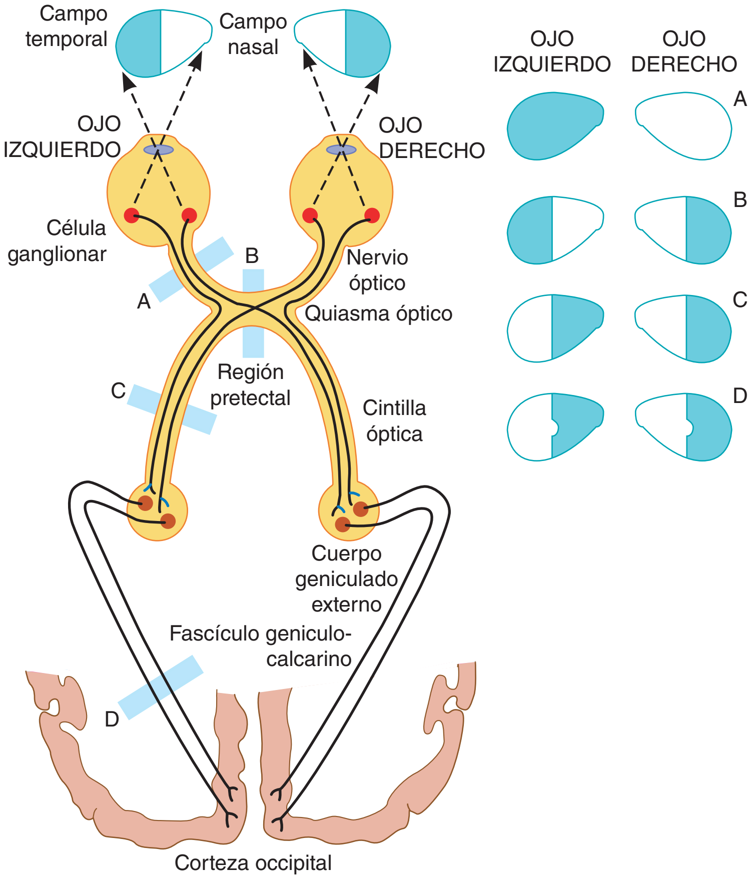


FIGURA 9-14 Vías visuales. El corte de las vías en los sitios indicados por letras origina defectos campimétricos que se señalan en los esquemas de la derecha. Las fibras de la mitad nasal de cada retina presentan decusación en el quiasma óptico, de modo que las fibras en los fascículos ópticos son las que provienen de la mitad temporal de una retina y de la mitad nasal de la otra. La lesión que seccione un nervio óptico origina ceguera en él (A). La lesión en una cintilla óptica originará ceguera en la mitad del campo visual (C) y recibe el nombre de hemianopsia homónima (ambas están en el mismo lado de los dos campos visuales) (hemianopsia). Las lesiones situadas en el quiasma óptico destruyen fibras que provienen de las dos hemirretinas nasales y ocasionan una hemianopsia heterónima (lados contrarios de los campos visuales) (B). Las lesiones occipitales pueden dejar indemnes las fibras que provienen de la mácula (como ocurre en D) porque en el cerebro hay separación de las fibras en cuestión de las otras encargadas de la visión.

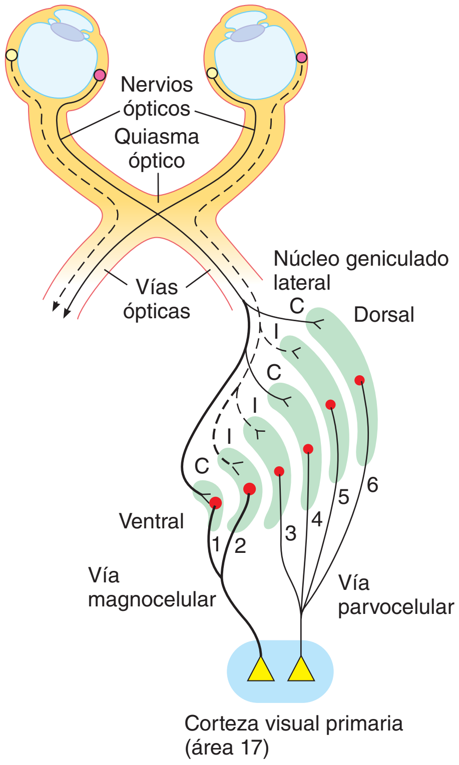


FIGURA 9-15 Proyecciones de las células ganglionares desde la hemirretina derecha de cada ojo, hasta el cuerpo geniculado lateral derecho y desde aquí hasta la corteza visual primaria derecha. Nótense las seis capas del cuerpo geniculado. Las células ganglionares P se proyectan hasta las capas 3-6 y las células ganglionares M se proyectan hasta las capas 1 y 2. El ojo ipsolateral (I) y contralateral (C) se proyectan hacia capas alternas. No se muestran las células del área interlaminar, que se proyectan a través de un componente distinto desde la vía P hasta las burbujas de la corteza visual. (Modificada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

frontal y la amígdala. Las estructuras subcorticales activadas además del cuerpo geniculado lateral incluyen el tubérculo cuadrigémino anterior, el pulvinar, el núcleo caudado, el putamen y el claustro.

Los axones de las células ganglionares retinianas proyectan una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral. Cada cuerpo geniculado contiene seis capas definidas **(fig. 9-15)**. Las capas 3 a 6 poseen células pequeñas y se denominan parvocelulares, mientras las capas 1 y 2 tienen células grandes y se llaman magnocelulares. A cada lado, las capas 1, 4 y 6 reciben información del ojo contralateral, mientras que las capas 2, 3 y 5 obtienen información del ojo ipsolateral. En cada capa existe una representación precisa punto por punto de la retina y las seis capas se encuentran registradas, de manera que a lo largo de una línea perpendicular a las capas, los campos receptores de las células en cada capa son casi idénticos. Vale la pena subrayar que solo 10 a 20% de la información que llega al núcleo geniculado lateral proviene de la retina. También se recibe información importante de la corteza visual y otras regiones encefálicas. Se ha demostrado que la vía de retroalimentación de la corteza visual participa en la transformación visual en cuanto a percepción de la orientación y el movimiento.

Se conocen varios tipos de neuronas ganglionares retinianas que incluyen las grandes (células magno o M) que refuerzan las respuestas de diferentes tipos de conos y que se encargan del movimiento y la estereopsia. El otro tipo son las neuronas ganglionares pequeñas (células enanas o P) que "restan" estímulos de entrada de un tipo de conos, del estímulo de entrada de otro y se relacionan con funciones como color, contextura y forma. Las neuronas ganglionares M establecen proyecciones en la zona magnocelular del núcleo geniculado lateral, en tanto que las del ganglio P lo hacen con la zona parvocelular. A partir del LGN, una vía magnocelular y otra parvocelular se proyectan en la corteza visual. La primera, de las capas 1 y 2 transporta señales para detección de movimiento, profundidad y destellos brillantes y rápidos. La segunda o parvocelular, proviene de las capas 3-6, transporta señales de la visión de color, textura, forma y detalle fino. Las neuronas ganglionares biestratificadas de campo pequeño pudieran participar en la visión de color y transportar los estímulos de longitud de onda cortos (azul) en las zonas intralaminares del LGN.

Las células de la región interlaminar del núcleo geniculado lateral también reciben información de las células ganglionares P, quizá por medio de las dendritas de las células interlaminares las cuales penetran a las capas parvocelulares. Se proyectan a través de un componente distinto de la vía P hasta la corteza visual.

CONSECUENCIAS DE LAS LESIONES EN LAS VÍAS ÓPTICAS

Las lesiones situadas en estas vías se pueden ubicar con gran precisión gracias a los efectos que provocan en los campos visuales.

Las fibras de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan en el quiasma óptico, de manera que las fibras de las vías ópticas corresponden a las de la mitad temporal de una retina y la mitad nasal de la otra. En otras palabras, cada vía óptica abarca la mitad del campo visual. Por tanto, la lesión que interrumpe un nervio óptico provoca ceguera en ese ojo, pero una lesión en una vía óptica causa ceguera en la mitad del campo visual (fig. 9-14). Esta anomalía se clasifica como **hemianopsia** (ceguera de la mitad) **homónima** (del mismo lado en ambos campos visuales).

Las lesiones que afectan el quiasma óptico, como tumores hipofisarios que salen de la silla turca, destruyen las fibras de ambas porciones nasales de las retinas, con generación de **hemianopsia heterónima** (lado opuesto de los campos visuales). Dado que las fibras de las máculas se ubican en la parte posterior del quiasma óptico, aparecen escotomas hemianópticos antes de perder por completo la vista en ambas hemirretinas. Las demás alteraciones de los campos visuales se subclasifican en bitemporales, binasales, derechas o izquierdas.

Las fibras del nervio óptico de los cuadrantes retinianos superiores que abarcan la vista de la mitad inferior del campo visual, terminan en la mitad medial del cuerpo geniculado lateral, mientras que las fibras de los cuadrantes retinianos inferiores finalizan en la mitad lateral. Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del cuerpo geniculado lateral terminan en el labio superior de la cisura calcarina y las de la mitad lateral lo hacen en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral que abarcan la visión macular, se separan de aquellas que abarcan la visión periférica y finalizan en un punto más posterior en los labios de la cisura calcarina **(fig. 9-16)**. Gracias a esta disposición anatómica, las lesiones del lóbulo occipital, producen anomalías en cuadrantes en los campos visuales (cuadrantes superior e inferior de cada mitad de los campos visuales).

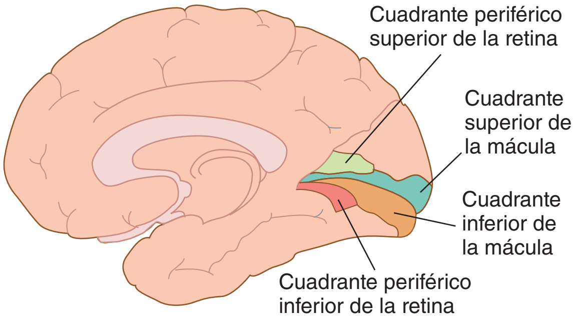

Cuadrante periférico superior de la retina
Cuadrante superior de la mácula
Cuadrante inferior de la mácula
Cuadrante periférico inferior de la retina

FIGURA 9-16 Proyección medial del hemisferio cerebral derecho humano que muestra la proyección de la retina en la corteza visual primaria en la corteza occipital alrededor de la cisura calcarina. Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del ganglio geniculado lateral terminan en el labio superior de la cisura calcarina y las de la mitad lateral finalizan en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral donde se realiza el relevo de la visión macular, separa a las que realizan el relevo de la visión periférica y terminan en una zona más posterior en los labios de la cisura calcarina.

Asimismo en las lesiones occipitales, es frecuente la pérdida de la visión periférica con **visión macular intacta** (fig. 9-14), puesto que la representación macular es independiente de la de los campos visuales y muy grande en relación con la de los campos periféricos. Por tanto, las lesiones occipitales se deben extender de manera considerable para destruir la visión tanto macular como periférica. En el ser humano, la destrucción bilateral de la corteza occipital provoca ceguera subjetiva. Sin embargo, se acompaña de **vista ciega** apreciable, esto es, de respuestas residuales a los estímulos visuales aunque no lleguen a la conciencia. Por ejemplo, cuando se les pide a estos individuos que adivinen la ubicación de un estímulo durante la perimetría, responden con mucha mayor precisión de lo que puede explicarse por el azar. También discriminan de manera considerable el movimiento, el parpadeo, la orientación e incluso el color. Es posible generar un sesgo similar de las respuestas por medio del estímulo de áreas ciegas en los pacientes con hemianopsia por lesiones de la corteza visual.

Las fibras de la región pretectal que abarcan la contracción pupilar refleja al iluminar el ojo, abandonan las vías ópticas cerca de los cuerpos geniculados. De esta manera, la ceguera con conservación del reflejo luminoso pupilar suele ser consecutiva a lesiones bilaterales por detrás de la vía óptica.

CORTEZA VISUAL PRIMARIA

El área receptora visual primaria (**corteza visual primaria**; conocida también como V1) está situada predominantemente a los lados de la cisura calcarina (fig. 9-16). En una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral, este último proyecta una representación similar punto por punto en la corteza visual primaria. En la corteza visual, cada fibra que llega se relaciona con numerosas células nerviosas. Al igual que el resto de la neocorteza, la corteza visual posee seis capas. Los axones del núcleo geniculado lateral que forman la trayectoria magnocelular, llegan hasta la capa cuatro, de manera específica hasta su porción más profunda, que es la capa 4C. Muchos de los axones que forman la trayectoria parvocelular también terminan en dicha capa. Sin embargo, los axones de la región interlaminar alcanzan las capas dos y tres.

Las capas dos y tres de la corteza contienen conglomerados de células de 0.2 mm de diámetro que, a diferencia de las células vecinas, contienen una gran concentración de la enzima mitocondrial citocroomoxidasa. Estos conglomerados se denominan **burbujas**. Se disponen en forma de mosaico en la corteza visual y participan en la visión cromática. Sin embargo, la vía parvocelular también transporta información oponente cromática a la porción profunda de la capa cuatro.

Al igual que las células ganglionares, las neuronas geniculadas laterales y las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a los estímulos en sus campos receptivos con centros de encendido y un entorno inhibidor, o con centros de apagado y un entorno excitador. Una barra de luz que cubre el centro constituye un estímulo eficaz, puesto que estimula todo el centro y muy poco entorno. No obstante, la barra carece de orientación predilecta y, como estímulo, es igual de útil en cualquier ángulo.

Las respuestas de las neuronas en otras capas de la corteza visual son muy distintas. Las llamadas **células simples** reaccionan a barras de luz, líneas o márgenes, pero sólo cuando tienen una orientación específica. Si, por ejemplo, una barra de luz es rotada hasta 10 grados de la orientación predilecta, por lo general disminuye la velocidad con que descarga la célula simple y si el estímulo se rota mucho más, la respuesta desaparece. También hay **células complejas**, las cuales son similares a las células simples en el sentido de que necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero se encuentran menos sujetas a la ubicación del estímulo en el campo visual que las células simples y las células de la capa cuatro. A menudo, éstas responden al máximo cuando el estímulo lineal se desplaza en sentido lateral sin cambiar su orientación. Probablemente reciben la aportación de las células simples.

La corteza visual, al igual que la corteza somatosensitiva, se halla dispuesta en forma de columnas verticales que participan en la orientación (**columnas correspondientes a la orientación**). Cada una mide alrededor de 1 mm de diámetro. No obstante, las preferencias de orientación de las columnas vecinas difieren de manera sistemática; al moverse de una columna a otra en la corteza, se generan cambios secuenciales en la preferencia de orientación de 5 a 10 grados. Así, es probable que para cada campo receptivo de las células ganglionares en el campo visual, exista un grupo de columnas en una zona pequeña de la corteza visual que representan las posibles orientaciones predilectas a intervalos pequeños de los 360 grados. Las células tanto simples como complejas se denominan **detectores de características**, puesto que responden a algunas características del estímulo y las analizan. También se conocen tales detectores en las áreas corticales para otras modalidades sensitivas.

Es posible elaborar un mapa de las columnas correspondientes a la orientación con la ayuda de 2-desoxiglucosa radiactiva. La captación del derivado de la glucosa es directamente proporcional a la actividad neuronal. Cuando se utiliza esta técnica en animales expuestos a estímulos de orientación visual uniforme, como líneas verticales, el cerebro muestra una disposición sorprendente de columnas de orientación curvas e intrincadas pero espaciadas de modo uniforme, sobre un área grande de la corteza visual.

Otra característica de la corteza visual es la presencia de **columnas correspondientes al dominio ocular**. Las células geniculadas y las células de la capa cuatro, reciben información de un solo ojo y las

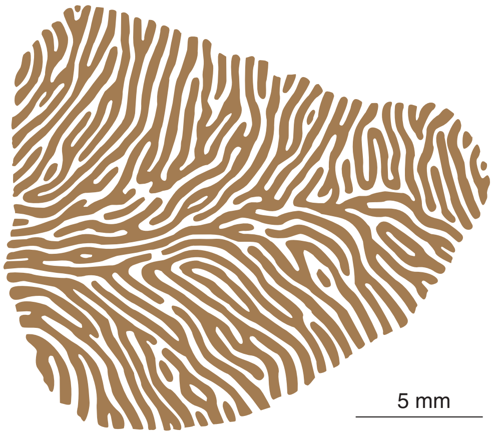


FIGURA 9-17 **Reconstrucción de las columnas de dominio ocular en una subdivisión de la cuarta capa de un área de la corteza visual derecha de un mono rhesus.** Las tiras oscuras representan un ojo y, las tiras claras, el otro. (Reimpresa con autorización de LeVay S, Hubel DH, Wiesel TN: The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. J Comp Neurol 1975;159:559.)

células de dicha capa alternan con las células que reciben información del otro ojo. Si se inyecta una gran cantidad del aminoácido radiactivo en el ojo, aquél es incorporado en proteínas y transportado por la circulación axoplásmica hasta las terminales de las células ganglionares, a través de las sinapsis geniculadas y a lo largo de las fibras geniculocalcarinas hasta la corteza visual. En la capa cuatro, las terminaciones marcadas del ojo inyectado se alternan con las terminaciones no marcadas del ojo que no ha sido inyectado. El resultado, si se observa desde arriba, es un patrón vívido de franjas que cubre gran parte de la corteza visual (fig. 9-17) y se encuentra separado e independiente de la cuadrícula de columnas correspondientes a la orientación.

Alrededor de 50% de las células simples y complejas recibe información de ambos ojos. Estos datos son idénticos en cuanto a la porción del campo visual que participa y la orientación predilecta. Sin embargo, difieren respecto de su fuerza, de manera que entre las células hacia las que se dirige la información completa del ojo ipsolateral o contralateral, existe una gama de células en las cuales repercuten ambos ojos en diversos grados.

Por consiguiente, la corteza visual primaria separa la información cromática de las formas y los movimientos, combina la información proveniente de ambos ojos y convierte el mundo visual en segmentos de líneas cortas con diversas orientaciones.

OTRAS ÁREAS CORTICALES QUE INTERVIENEN EN LA VISTA

Como ya se mencionó, la corteza visual primaria (V1) se proyecta hacia numerosas partes de los lóbulos occipitales y otras regiones del cerebro. Éstas a menudo se identifican con números (V2, V3, etc.) o con letras (LO, MT, etc.). En la figura 9-18 se muestra la distribución de algunas de éstas en el cerebro del ser humano, y sus supuestas funciones se enumeran en el cuadro 9-1. Se han realizado estudios de estas áreas en monos entrenados para llevar a cabo diversas tareas, en los cuales se colocan posteriormente microelectrodos implantables. Además, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional han permitido efectuar experimentos muy especializados del sentido de la vista y otras funciones visuales corticales en seres humanos sanos despiertos. Las proyecciones visuales de V1 se dividen en una **vía dorsal** o **parietal**, que interviene principalmente en el movimiento y otra **vía ventral** o **temporal**, que participa en la forma y el reconocimiento de las formas y los rostros. Además, son importantes las conexiones con las áreas sensitivas. Por ejemplo, en la corteza occipital, las respuestas visuales a un objeto son mejores si el objeto se toca al mismo tiempo. Existen muchas otras conexiones pertinentes a otros sistemas.

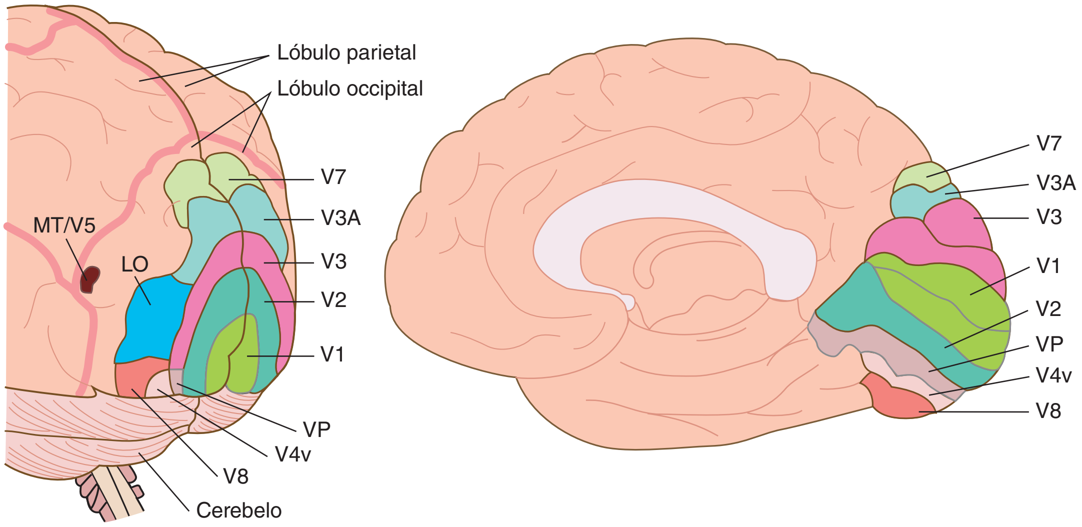


FIGURA 9-18 **Algunas de las áreas principales en las cuales se proyecta la corteza visual primaria (V1) en el cerebro humano.** Caras lateral y medial; LO, occipital lateral; MT, temporal medial; VP, parietal ventral. Consúltese también el cuadro 9-1. (Con autorización de Logothetis N: Vision: A window on consciousness. Sci Am [Nov] 1999;281:69-75.)

CUADRO 9-1 Funciones de las áreas de proyección visual en el cerebro humano

V1	Corteza visual primaria; recibe información del núcleo geniculado lateral, empieza la transformación desde el punto de vista de la orientación, los márgenes, etcétera
V2, V3, VP	Continúa la transformación, campos visuales más grandes
V3A	Movimiento
V4v	Desconocido
MT/V5	Movimiento; regulación del movimiento
LO	Reconocimiento de objetos grandes
V7	Desconocido
V8	Visión cromática

LO, lateral occipital, MT medial temporal, VP ventral parietal.

Modificado de Logothetis N; Vision: a window on consciousness. Sci Am (Nov) 1999;281:69-75.

RECUADRO CLÍNICO 9-6

Daltonismo

La prueba más habitual para el **daltonismo** utiliza las **gráficas de Ishihara**, las cuales son placas que contienen figuras a manera de manchas de color sobre un fondo de otras manchas de colores con forma similar. Las figuras se elaboran intencionalmente tomando como base los colores que son similares a los del fondo para el daltónico. Algunos sujetos con daltonismo son incapaces de distinguir ciertos colores, mientras que otros padecen un daltonismo débil. Los prefijos "prot, deuter y trit" se refieren a anomalías en los sistemas de los conos verdes, rojos y azules, respectivamente. Las personas con una visión cromática normal se denominan **tricrómatas**. Los **dicrómatas** son individuos que poseen únicamente dos sistemas de conos; manifiestan protanopsia, deuteranopsia o tritanopsia. Los **monocrómatas** poseen sólo un sistema de conos. Los dicrómatas equilibran su espectro de color al mezclar únicamente dos colores primarios y los monocrómatas lo hacen variando la intensidad de uno solo. El daltonismo es una anomalía hereditaria que afecta a 8% de los varones y 0.4% de las mujeres en la población caucásica. La tritanopsia es inusual y no tiene predilección por algún género. No obstante, alrededor de 2% de los varones daltónicos es dicrómata con protanopsia o deuteranopsia y cerca de 6% es tricrómata anómalo, donde el pigmento sensible al rojo o al verde cambia en su sensibilidad espectral. Estas alteraciones se heredan como características recesivas y ligadas al cromosoma X. Un varón es daltónico si el cromosoma X posee el gen anómalo. Las mujeres presentan esta enfermedad únicamente cuando ambos cromosomas X contienen el gen alterado. Sin embargo, las hijas de un varón con daltonismo ligado a X son portadoras del trastorno y transmitirán la anomalía a 50% de sus hijos. Por consiguiente, el daltonismo ligado a X salta generaciones y aparece en los varones cada segunda generación. También existe daltonismo en los individuos con lesiones del área V8 de la corteza visual, puesto que esta región participa de manera singular en la visión cromática del ser humano. Esta deficiencia se denomina **acromatopsia**. Algunos individuos que consumen sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil, manifiestan discromatopsia débil y transitoria al color azul-verde como efecto colateral puesto que el fármaco inhibe la forma tanto retiniana como peniana de la fosfodiesterasa.

Los párrafos previos indican que la transformación de la información visual sucede a lo largo de varias vías. De una manera que todavía no se conoce bien, finalmente la información se reúne en lo que se experimenta como un examen visual consciente.

VISIÓN CROMÁTICA

Los colores tienen tres atributos: **matiz**, **intensidad** y **saturación** (grado de dilución de un color por una luz blanca). Todo color posee un **color complementario** que, cuando se mezcla correctamente con él, produce sensación de blanco. El negro es la sensación originada por la ausencia de luz, pero probablemente es una sensación positiva puesto que el ojo ciego no "ve negro" sino que "ve nada".

Otra observación de gran importancia es demostrar que la percepción del color blanco, cualquier color del espectro e incluso el color fuera del espectro morado, pueden ser producidos al mezclar diversas proporciones de luz roja (longitud de onda de 723 a 647 nm), luz verde (575 a 492 nm) y luz azul (492 a 450 nm). Por consiguiente, los colores rojo, verde y azul se denominan **colores primarios**.

Otro muy punto importante es que el color percibido depende en parte del color de los demás objetos ubicados en el campo visual. Por ejemplo, un objeto rojo, se ve rojo si el campo se ilumina con luz verde o azul, pero será de color rosa pálido o blanco si el campo se ilumina con luz roja. En el Recuadro clínico 9-6 se describen las cromatopsias.

MECANISMOS RETINIANOS

La **teoría de Young-Helmholtz** de la visión cromática en el ser humano, postula que existen tres tipos de conos, y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; por tanto, la sensación de cualquier color depende de la frecuencia relativa de impulsos provenientes de cada uno de estos sistemas de conos. Ya se ha corroborado que esta teoría es correcta al identificar y clasificar desde el punto de vista químico los tres pigmentos (fig. 9-19). Un pigmento (el sensible al azul o de onda corta) absorbe la cantidad máxima de luz en la porción azul-violeta del espectro. Otro (el sensible al verde o de onda mediana) absorbe más luz en el espectro verde. El tercero (sensible al rojo o de onda larga) absorbe más luz en el rango amarillo. Los colores primarios son azul, verde y rojo pero los conos con mayor sensibilidad en la parte amarilla del espectro son lo suficientemente sensibles en la porción roja como para responder a la luz roja a un umbral menor que el verde. Esto es todo lo que necesita la teoría de Young-Helmholtz.

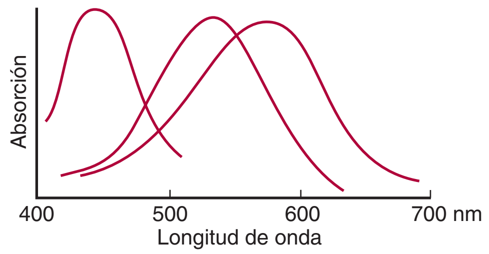


FIGURA 9-19 Espectro de absorción de los tres pigmentos de los conos en la retina humana. El pigmento S alcanza su punto máximo a 440 nm y percibe el azul; el pigmento M llega a su punto máximo a 535 nm y percibe el verde. El pigmento L alcanza su punto máximo en la porción amarilla del espectro a 565 nm, pero su espectro se extiende hasta las longitudes de onda de la percepción del rojo. (Reimpresa con autorización de Michael CR: Color vision. N Engl J Med 1973;288:724.)

El gen de la rodopsina humana se ubica en el cromosoma 3 y el gen del pigmento sensible al azul de cono S se encuentra en el cromosoma 7. Los otros dos pigmentos de conos son codificados con genes dispuestos en hilera en el brazo q del cromosoma X. Los pigmentos M sensibles al verde y aquellos L sensibles al rojo tienen una estructura similar; sus opsinas muestran una homología de 96% en sus secuencias de aminoácidos, mientras que cada uno de estos pigmentos posee una homología de sólo 43% con la opsina del pigmento sensible al azul y las tres tienen una homología de 41% con la rodopsina. Muchos mamíferos manifiestan **discromatopsia**; esto es, sólo poseen dos pigmentos de conos, uno de onda corta y otro de onda larga. Los monos del Viejo Mundo, los simios y los seres humanos manifiestan **tricromatopsia**, con pigmentos de onda mediana y larga (probablemente gracias a que se produjo una duplicación del gen ancestral de onda larga seguida de divergencia).

En el ser humano, se conocen variaciones en el pigmento rojo de onda larga. Se sabe desde hace tiempo que las respuestas al **ajuste de Rayleigh**, las cantidades de luz roja y verde que un individuo mezcla para igualar un naranja monocromático, son bimodales. Esto se correlaciona con la evidencia reciente de que 62% de los individuos sin problemas cromáticos poseen serina en el sitio 180 de su opsina de cono de onda larga, mientras que 38% tiene alanina. La curva de absorción de los sujetos con serina en la posición 180 alcanza su punto máximo a 556.7 nm y son más sensibles a la luz roja, mientras que la curva de absorción de los individuos con alanina en la posición 180 llega a su punto máximo a 552.4 nm.

MECANISMOS NERVIOSOS

El color es gobernado por las células ganglionares que restan o agregan información de un tipo de cono a los datos de otro tipo. La transformación en las células ganglionares y el núcleo geniculado lateral, genera impulsos que pasan por los tres tipos de vías nerviosas que se proyectan hacia V1: una vía rojo-verde señala diferencias entre las respuestas de los conos L y M; una vía azul-amarilla hace lo mismo entre el cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M, y una vía de luminancia indica la suma de las respuestas de los conos L y M. Estas trayectorias se proyectan hasta las burbujas y la porción profunda de la capa 4C de V1. A partir de las burbujas y la capa cuatro, la información cromática se proyecta hacia V8. Sin embargo, no se sabe cómo V8 convierte la información cromática en sensación cromática.

OTROS ASPECTOS DE LA FUNCIÓN VISUAL

ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD

Cuando una persona pasa un tiempo considerable en un entorno luminoso y posteriormente se traslada a un ambiente semioscuro, las retinas se tornan lentamente más sensibles a la luz conforme el individuo se “acostumbra a la oscuridad”. Este decremento del umbral visual se conoce como **adaptación a la oscuridad**. Alcanza su punto máximo aproximadamente en 20 min, si bien desciende un poco más en periodos más prolongados. Por otro lado, al pasar de manera repentina de un entorno semioscuro a otro iluminado, la luz se percibe intensa y demasiado brillante hasta que los ojos se adaptan a la mayor iluminación y el umbral visual aumenta. Esta adaptación se produce a lo largo de unos 5 min y se llama **adaptación a la luz**, aunque hablando de modo estricto, corresponde sólo a la desaparición de la adaptación a la oscuridad.

La respuesta de la adaptación a la oscuridad tiene dos componentes. La primera reducción del umbral visual, que es rápida pero pequeña, es consecutiva a la adaptación de los conos a la oscuridad, puesto que cuando sólo se prueba la fóvea o la región sin bastones de la retina, el descenso se detiene. En las áreas periféricas de la retina, el decremento continúa como resultado de la adaptación de los bastones. El cambio total en el umbral entre el ojo adaptado a la luz y el ojo adaptado a la oscuridad total es enorme. Los radiólogos, los pilotos de aeronaves y otras personas que necesitan gran sensibilidad visual en la oscuridad, pueden evitar la espera de 20 min en la oscuridad hasta acostumbrarse, al usar gafas rojas mientras se encuentran en un entorno iluminado. Las longitudes de onda luminosas en el extremo rojo del espectro estimulan de manera ligera los bastones, mientras permiten a los conos funcionar bastante bien. Por tanto, un individuo con anteojos rojos puede ver en la luz brillante durante el tiempo que tardan los bastones en acostumbrarse a la oscuridad.

El tiempo necesario para la adaptación a la oscuridad depende de modo parcial del tiempo indispensable para llenar los depósitos de rodopsina; en la luz brillante, gran parte del pigmento se desintegra de manera continua y se necesita permanecer algún tiempo en la oscuridad para que se acumule la cantidad necesaria para una función óptima de los bastones. No obstante, la adaptación a la oscuridad también se produce en los conos e indudablemente participan otros factores.

FRECUENCIA CRÍTICA DE FUSIÓN

La habilidad de resolución temporal del ojo se mide por medio de la **frecuencia crítica de fusión** (**CFF**), la cual se refiere a la velocidad máxima a la cual puede repetirse un estímulo intermitente sin percibirse como continuo. Los estímulos con mayor frecuencia en comparación con la frecuencia crítica de fusión, se perciben como estímulos continuos. Las películas cinematográficas se mueven porque los cuadros aparecen a una frecuencia mayor que la frecuencia crítica de fusión, y la película parpadea cuando el proyector es más lento.

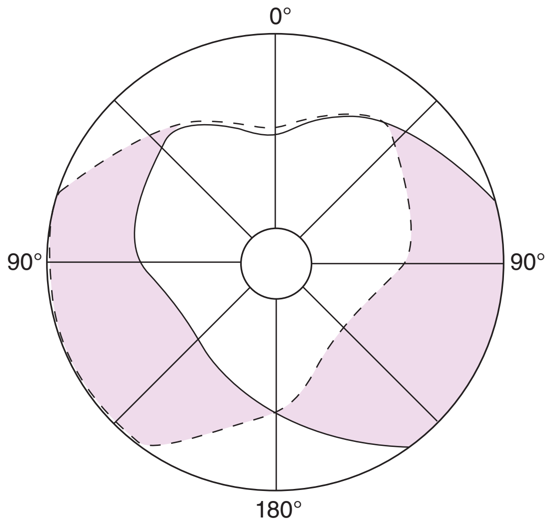


FIGURA 9-20 **Campos visuales monocular y binocular.** La línea punteada encierra al campo visual del ojo izquierdo; la línea sólida, la del ojo derecho. El área común (zona clara con forma de corazón en el centro) se observa con visión binocular. Las áreas de color se muestran con visión monocular.

CAMPOS VISUALES Y VISIÓN BINOCULAR

El campo visual de cada ojo es el fragmento del mundo exterior que puede ver ese ojo. Desde el punto de vista teórico, aquél debe ser circular, pero en realidad se halla dividido en su porción medial por la nariz y, en su parte superior, por el techo de la órbita (fig. 9-20). En el diagnóstico neurológico es muy importante dibujar un mapa de los campos visuales. Para realizar el mapa de las áreas periféricas de los campos visuales, se usa un instrumento llamado **perímetro** y el procedimiento se denomina **perimetría**. Se cubre un ojo mientras el otro se fija en un punto central. A continuación, se mueve un objeto pequeño hacia este punto central a lo largo de ciertos meridianos y se anota el sitio donde el individuo ve por primera vez el objeto en grados de arco, alejándose del punto central (fig. 9-20). El mapa de los campos visuales centrales se elabora con una **pantalla tangente**, la cual es de fieltro negro; a través de esta última, se desplaza un objeto blanco. De esta manera es posible delimitar el punto ciego y los **escotomas objetivos** (puntos ciegos por enfermedades), al indicar los sitios donde el objeto aparece y desaparece.

La zona central de los campos visuales de ambos ojos coincide; por ello, cualquier objeto en esta área del campo visual se observa con **visión binocular**. Los impulsos formados en ambas retinas por los rayos luminosos provenientes de un objeto, se fusionan a nivel cortical hasta formar una sola imagen (**fusión**). Los puntos de la retina donde debe caer la imagen de un objeto para que se vea de manera binocular como un solo objeto se denominan **puntos correspondientes**. Si un ojo se desplaza con delicadeza fuera de la línea mientras observa fijamente un objeto ubicado en el centro del campo visual, se produce visión doble (**diplopía**). La imagen en la retina del ojo desplazado ya no cabe en el punto correspondiente. Cuando las imágenes visuales no caben en los puntos correspondientes de la retina, se genera estrabismo (Recuadro clínico 9-4).

La visión binocular tiene una función muy importante en la percepción de la profundidad. No obstante, dicha percepción también posee numerosos componentes monoculares, como el tamaño relativo de los objetos, el grado de inclinación con el que se observan, sus sombras y, para los objetos en movimiento, su traslación en relación con otro (**paralaje de movimiento**).

MOVIMIENTOS OCULARES

El ojo se mueve dentro de la órbita por la acción de seis músculos extraoculares inervados por los pares craneales tercero (motor ocular común), cuarto (patético) o sexto (motor ocular externo). La figura 9-21 señala los movimientos producidos por los seis pares de

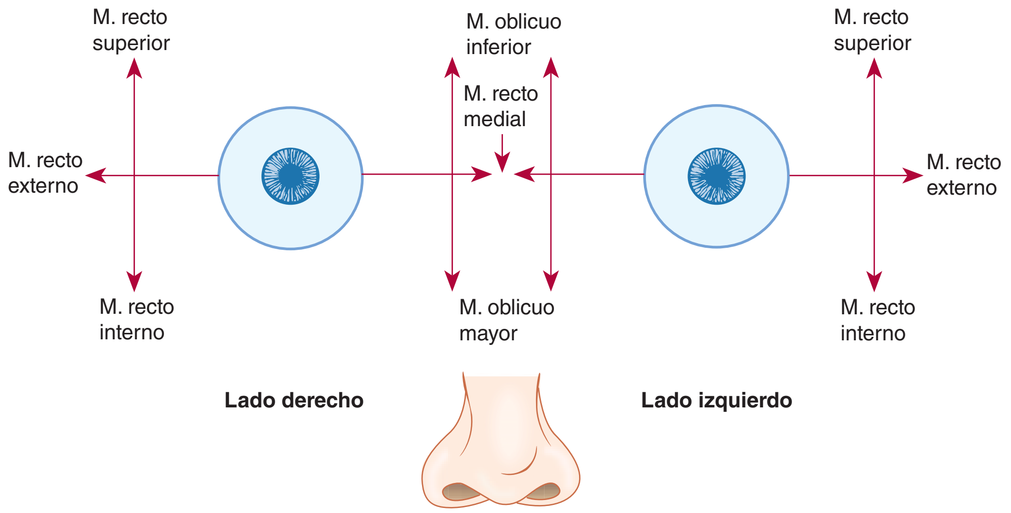


FIGURA 9-21 **Esquema de las acciones de los músculos extraoculares.** El ojo es llevado en aducción por acción del recto interno y abducción, por el recto externo. El ojo en aducción es elevado por el oblicuo menor y deprimido o "descendido" por el oblicuo mayor; el ojo en abducción es elevado por el recto superior y "deprimido" por el recto inferior. (Con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy* 26th ed. McGraw-Hill, 2010.)

músculos. Los músculos oblicuos jalan en dirección a la línea media, por lo que sus acciones varían según la posición del ojo. Cuando este último gira en sentido nasal, el músculo oblicuo inferior lo eleva y el superior lo deprime. Si gira en sentido lateral, el músculo recto superior lo eleva y el recto inferior lo deprime.

Gran parte del campo visual es binocular; por ello, se necesita gran coordinación de los movimientos de ambos ojos para que las imágenes caigan en todo momento en los puntos correspondientes de ambas retinas, lo cual evita la diplopía.

Hay cuatro tipos de movimientos oculares, cada uno regulado por un sistema nervioso distinto pero compartiendo la misma vía final común: las neuronas motoras que inervan a los músculos oculares externos. Las "**sacudidas" oculares** son pequeños movimientos "sacádicos" entrecortados y repentinos que ocurren cuando la mirada cambia de un objeto a otro. Trasladan nuevos objetos de interés hacia la fóvea y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los **movimientos de persecución visual** son los de rastreo; éstos se producen cuando los ojos siguen un objeto que se mueve. Los **movimientos vestibulares** corresponden a ajustes generados en respuesta a los estímulos iniciados en los conductos semicirculares y mantienen la vista fija conforme la cabeza se mueve. Los **movimientos de convergencia** acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano. Es clara la similitud entre un sistema de rastreo elaborado por el ser humano en una plataforma inestable, como un barco: las sacudidas oculares buscan objetivos visuales; los de búsqueda los siguen conforme se desplazan y los movimientos vestibulares estabilizan el dispositivo de rastreo mientras se desplaza la plataforma donde se coloca el dispositivo (esto es, la cabeza). En los primates, estos movimientos oculares dependen de una corteza visual íntegra. Las sacudidas oculares se programan en la corteza frontal y los colículos superiores y los movimientos de búsqueda, en el cerebelo.

COLÍCULOS SUPERIORES (TUBÉRCULOS CUADRIGÉMINOS ANTERIORES)

Éstos regulan las sacudidas oculares y son inervados por fibras M de la retina. Reciben también una inervación extensa de la corteza cerebral. Cada colículo superior posee un mapa del espacio visual, otro de la superficie corporal y uno más del sonido en el espacio. Existe, además, un mapa motor que se proyecta en las regiones del tallo cerebral, las cuales regulan los movimientos oculares. También se conocen proyecciones a través de la vía tectopontina hasta el cerebelo y la vía tectoespinal hasta las áreas que participan en los movimientos reflejos de cabeza y cuello. Los colículos superiores actúan de modo constante al alinear los ojos y poseen uno de los mayores índices de riego y metabolismo de cualquier región del cerebro.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las principales partes del ojo comprenden la esclerótica (cubierta protectora), la córnea (permite el paso de los rayos luminosos), la coroides (nutrición), la retina (células receptoras), el cristalino y el iris.
- La retina está organizada en varias capas: la capa nuclear externa contiene los fotorreceptores (bastones y conos); la nuclear interna incluye células bipolares, horizontales y amacrinas, y la capa ganglionar contiene las únicas neuronas con impulsos "de salida" de la retina.
- La desviación de los rayos luminosos (refracción) hace posible enfocar una imagen precisa en la retina. La luz es refractada en la superficie anterior de la córnea y en las superficies anterior y posterior del cristalino. La curvatura del cristalino aumenta para llevar los rayos divergentes de los objetos cercanos a un foco de la retina, proceso llamado acomodación.
- En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos provienen de un foco ubicado detrás de la retina. En la miopía, el diámetro anteroposterior del globo ocular es demasiado largo. El astigmatismo constituye un problema frecuente en el cual la curvatura de la córnea no es uniforme. La presbicia es la falta de acomodación para la visión próxima. El estrabismo es la alineación defectuosa de los ojos. Los ojos se desvían hacia afuera (exotropía) o hacia adentro (esotropía).
- Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye del interior al exterior. Cuando la luz choca con el segmento exterior, algunos conductos de sodio se cierran y la célula se hiperpolariza.
- En respuesta a la luz, las células horizontales se hiperpolarizan; las células bipolares se hiperpolarizan o despolarizan y las células amacrinas se despolarizan formando espigas que actúan como potenciales generadores de las espigas propagadas originadas en las células ganglionares.
- La vía visual comienza desde los bastones y los conos hasta las células bipolares y células ganglionares para seguir por la cintilla óptica hasta el cuerpo geniculado lateral del tálamo y de ahí al lóbulo occipital de la corteza cerebral. Las fibras provenientes de cada hemirretina nasal muestran decusación en el quiasma óptico; y las que provienen de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman el fascículo geniculocalcarino.
- Las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a estímulos en sus campos receptores con centros de activación y entornos inhibidores o centros de desactivación y entornos excitadores. Las neuronas en otras capas se denominan células simples cuando reaccionan a las barras de luz, las líneas o los márgenes, pero sólo cuando poseen cierta orientación. Las células complejas también necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero dependen menos de la ubicación del estímulo en el campo visual. Las proyecciones de V1 se dividen en una vía dorsal o parietal (que funciona principalmente con movimiento) y otra vía ventral o temporal (participa en la conformación y el reconocimiento de formas y rostros).
- El descenso del umbral visual después de pasar un periodo prolongado en una habitación oscura, se denomina adaptación a la oscuridad. La fóvea en el centro de la retina es el punto máximo de agudeza visual.
- La teoría de Young-Helmholtz de la visión cromática propone la existencia de tres tipos de conos y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; la sensación de determinado color depende de la frecuencia relativa de los impulsos de cada uno de estos sistemas de conos.
- El movimiento ocular es controlado por seis músculos extraoculares inervados por los pares craneales motor ocular común, patético y motor ocular externo. El músculo oblicuo

menor gira el ojo hacia arriba y afuera en tanto que el oblicuo mayor lo hace hacia abajo y afuera. El músculo recto superior gira el ojo hacia arriba y adentro; el recto inferior lo hace hacia abajo y adentro. El recto interno gira el ojo hacia adentro y el externo hacia afuera.

- Las sacudidas oculares (movimientos "sacádicos" entrecortados y repentinos) se producen cuando la mirada cambia de un objeto a otro y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los movimientos uniformes de búsqueda son movimientos de rastreo al seguir con la mirada un objeto que se mueve. Los movimientos vestibulares ocurren como respuesta a los estímulos en los conductos semicirculares para conservar la vista fija mientras la cabeza se mueve. Los movimientos de convergencia acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El examen visual de un hombre de 80 años de edad revela que tiene menor capacidad para observar objetos en los cuadrantes superior e inferior de los campos visuales izquierdos de ambos ojos, pero aún puede ver en las regiones centrales del campo visual. El diagnóstico es:
   A) escotoma central.
   B) hemianopsia heterónima sin lesión macular.
   C) lesión del quiasma óptico.
   D) hemianopsia homónima sin lesión macular.
   E) retinopatía.
2. Mujer de 45 años que nunca necesitó usar lentes, mostró dificultad para leer un menú en un restaurante a media luz. Después recordó que había necesitado acercarse el periódico a los ojos para leer sus letras. Un amigo le recomendó adquirir lentes "de lectura". La acomodación visual comprende:
   A) mayor tensión de los ligamentos del cristalino.
   B) disminución en curvatura del cristalino.
   C) relajación del músculo esfínter del iris.
   D) contracción del músculo ciliar.
   E) mayor tensión intraocular.
3. Un varón de 28 años con miopía intensa solicitó ser atendido por su oftalmólogo después que comenzó a percibir "destellos" y puntos flotantes en su campo visual. Se le diagnosticó desprendimiento de retina; esta capa:
   A) es tejido epitelial que contiene fotorreceptores.
   B) recubre el tercio anterior del coroides.
   C) tiene una capa nuclear interna que contiene células bipolares, horizontales y amacrinas.
   D) contiene neuronas ganglionares cuyos axones forman el nervio motor ocular común.
   E) contiene un disco óptico en que es máxima la agudeza visual.
4. Una mujer caucásica de 62 años comenzó en forma rápida a tener visión borrosa junto con pérdida de la visión central. La exploración integral de los ojos indicó que tenía degeneración macular senil de tipo húmedo. La fóvea del ojo:
   A) tiene el umbral lumínico más bajo.
   B) es la región de agudeza visual máxima.
   C) contiene solamente conos rojos y verdes.
   D) contiene solamente bastones.
   E) está situada sobre la papila del nervio óptico.
5. De las partes siguientes del ojo: ¿cuál tiene la máxima concentración de bastones?
   A) Cuerpo ciliar.
   B) Iris.
   C) Disco óptico.
   D) Fóvea.
   E) Región parafoveal.
6. De las afirmaciones siguientes: ¿cuál tiene la mitad incorrecta?
   A) Rodopsina: retinal y opsina.
   B) Obstrucción del conducto de Schlemm: hipertensión intraocular.
   C) Miopía: cristalinos convexos.
   D) Astigmatismo: curvatura desigual de la córnea.
   E) Segmentos internos de conos y bastones. Síntesis de los compuestos fotosensibles.
7. La secuencia correcta de los acontecimientos que participan en la fototransducción en los conos y los bastones en respuesta a la luz es:
   A) activación de la transducina, menor liberación de glutamato, cambios estructurales de la rodopsina, cierre de los conductos de sodio y decremento del cGMP intracelular.
   B) menor liberación de glutamato, activación de la transducina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y cambios estructurales en la rodopsina.
   C) cambios estructurales en la rodopsina, disminución del cGMP intracelular, menor liberación del glutamato, cierre de los conductos de sodio y activación de la transducina.
   D) cambios estructurales en la rodopsina, activación de la transducina, reducción del cGMP intracelular, cierre de los conductos de sodio y menor liberación de glutamato.
   E) activación de la transducina, cambios estructurales en la rodopsina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y menor liberación de glutamato.
8. Estudiante de medicina de 25 años que pasó el verano en calidad de voluntario en la región subsahariana de África. Observó una elevada incidencia de personas con dificultad para la visión nocturna por no tener suficiente vitamina A en su alimentación. La vitamina A es la precursora de la síntesis de:
   A) bastones y conos.
   B) retinal.
   C) transducina de bastones.
   D) opsina.
   E) transducina de conos.
9. Un niño de 11 años tenía dificultad para leer las gráficas que su maestro presentaba en la parte delantera del salón de clases. El maestro le recomendó que acudiera con un oftalmólogo. Además de que se le pidió que mirara al cartelón de Snellen para valorar la agudeza visual, también se le solicitó que identificara números en el cartelón de Ishihara. Respondió que sólo veía manchas sin forma.

   La visión cromática anómala es 20 veces más frecuente en el varón en comparación con la mujer puesto que la mayoría de los casos es producida por una alteración del:
   A) gen dominante en el cromosoma Y.
   B) gen recesivo en el cromosoma Y.
   C) gen dominante en el cromosoma X.
   D) gen recesivo en el cromosoma X.
   E) gen recesivo en el cromosoma 22.

10. ¿Cuál de los siguientes *no* participa en la visión cromática?
    A) Activación de una vía que señala diferencias entre las respuestas del cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M.
    B) Las capas geniculadas 3 a 6.
    C) La vía P.
    D) El área V3A de la corteza visual.
    E) El área V8 de la corteza visual.
11. A una mujer de 56 años se le hizo el diagnóstico de un tumor cerca de la base del cráneo que le comprimía la cintilla óptica. De las afirmaciones siguientes en cuanto a la vía visual central: ¿cuál es la verdadera?
    A) Las fibras provenientes de cada hemirretina del lado temporal muestran decusación en el quiasma óptico, de tal forma que las fibras en uno de los fascículos ópticos provienen de la mitad temporal de la retina y la mitad nasal, del otro.
    B) En el cuerpo geniculado, las fibras que provienen de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las neuronas cuyos axones forman el fascículo geniculocalcarino.
    C) Las capas 2 y 3 de la corteza visual contienen cúmulos de células llamadas globosas que contienen una concentración grande de citocromooxidasa.
    D) Células complejas tienen una orientación preferente de un estímulo lineal y en comparación con las células simples dependen más del sitio del estímulo dentro del campo visual.
    E) La corteza visual está dispuesta en columnas horizontales que se ocupan de la orientación.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baccus SA: Timing and computation in inner retinal circuitry. Annu Rev Physiol 2007;69:271.

Chiu C, Weliky M: Synaptic modification by vision. Science 2003;300:1890.

Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. Annu Rev Neurosci 2003;26:181.

Logothetis N: Vision: A window on consciousness. Sci Am 1999;281:99.

Masland RH: The fundamental plan of the retina. Nat Neurosci 2001;4:877.

Oyster CW: *The Human Eye: Structure and Function*. Sinauer, 1999.

Pugh EN, Nikonov S, Lamb TD: Molecular mechanisms of vertebrate photoreceptor light adaptation. Curr Opin Neurobiol 1999;9:410.

Tobimatsu S, Celesia GG, Haug BA, Onofri M, Sartucci F, Porciatti V: Recent advances in clinical neurophysiology of vision. Suppl Clin Neurophysiol 2000;53:312.

Wässle H, Boycott BB: Functional architecture of the mammalian retina. Physiol Rev 1991;71:447.

Wu S: Synaptic Organization of the Vertebrate Retina: General Principles and Species-Specific Variations (The Friedenwald Lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1264.

CAPÍTULO

10

Audición y equilibrio

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes y las funciones del oído externo, el oído medio y el oído interno.
- Describir cómo los movimientos de las moléculas en el aire son convertidos en impulsos generados en las células ciliares en la cóclea.
- Explicar las funciones de la membrana del tímpano, los huesecillos del oído (martillo, yunque y estribo) y la rampa vestibular en la transmisión del sonido.
- Explicar la forma en que los impulsos auditivos viajan de las células ciliadas del caracol a la corteza auditiva.
- Explicar de qué manera el tono, la intensidad y el timbre son codificados en las vías auditivas.
- Describir las diversas modalidades de sordera y pruebas utilizadas para distinguir entre ambas.
- Explicar de qué manera los receptores de los conductos semicirculares detectan la aceleración rotatoria y cómo los receptores presentes en el sáculo y en el utrículo perciben la aceleración lineal.
- Enunciar los principales impulsos sensitivos que proporcionan la información sintetizada en el cerebro en cuanto a la posición del cuerpo en el espacio.

INTRODUCCIÓN

Los oídos del ser humano, además de detectar sonidos, también intervienen en la conservación del equilibrio corporal. Los receptores para dos modalidades sensitivas, la audición y el equilibrio, están alojados en el oído. El oído externo, el oído medio y la cóclea del oído interno se ocupan de la audición. Los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído interno intervienen en el equilibrio. Los receptores para la audición y el equilibrio son las células ciliares, de las cuales seis grupos se hallan en cada oído interno: uno en cada uno de los tres conductos semicirculares, otro en el utrículo, uno más en el sáculo y otro en la cóclea. Los receptores presentes en los conductos semicirculares detectan la aceleración angular; los receptores que se encuentran en el utrículo perciben la aceleración lineal en la dirección horizontal y los del sáculo detectan la aceleración lineal en la dirección vertical.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL OÍDO

OÍDO EXTERNO Y OÍDO MEDIO

El oído externo hace converger las ondas de sonido en el **meato auditivo externo** (fig. 10-1). En algunos animales, las orejas pueden moverse como antenas de radar para orientarse hacia el sonido. Desde el meato auditivo externo, las ondas de sonido pasan hacia dentro hasta la **membrana timpánica** (tímpano).

El oído medio es una cavidad llena de aire en el hueso temporal, la cual se abre a través del **conducto auditivo** (trompa de Eustaquio) hacia la nasofaringe y, a través de ésta, al exterior. La trompa de Eustaquio suele estar cerrada, pero durante la deglución, la masticación y los bostezos, se abre para conservar la misma presión de aire en los dos lados de la membrana timpánica. Los tres **huesecillos auditivos**, el **martillo**, el **yunque** y el **estribo**, están localizados en el oído medio (fig. 10-2). El **manubrio** (mango del martillo) se adhiere a la parte posterior de la membrana timpánica. Su cabeza se encuentra adherida a la pared del oído medio y, su prolongación corta, al yunque, el

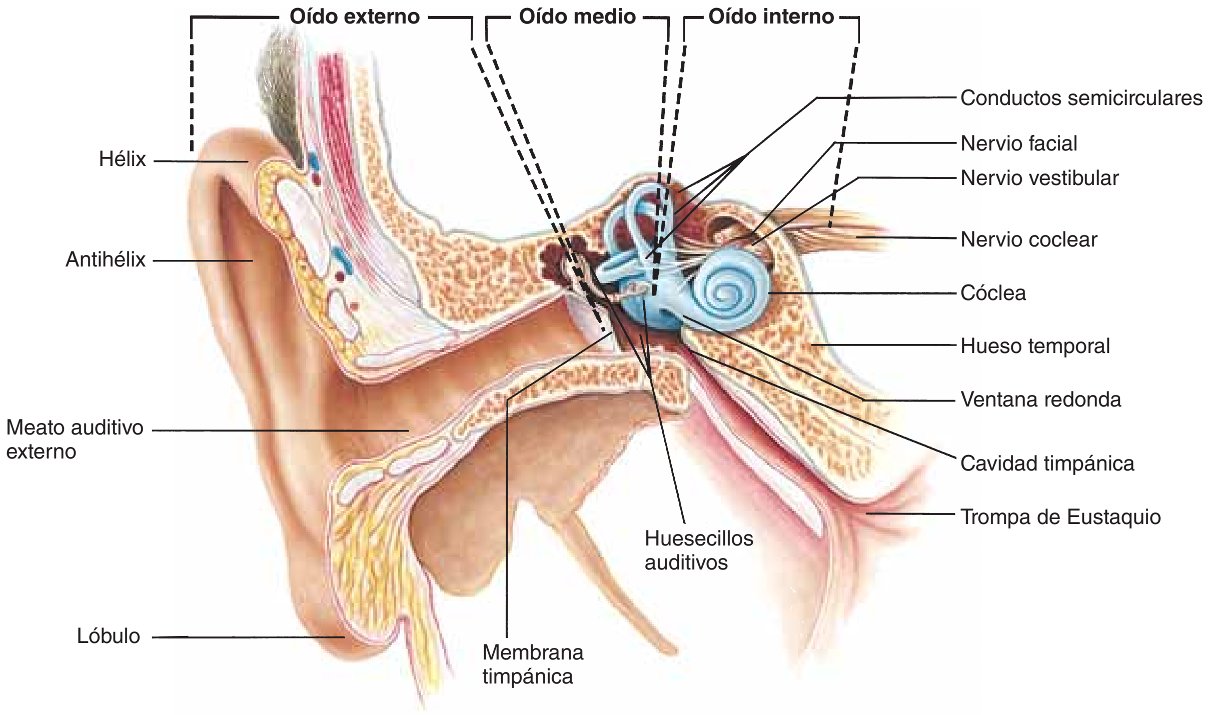


FIGURA 10-1 Estructuras de los segmentos externo, medio e interno del oído humano. Las ondas sonoras viajan del oído externo a la membrana del tímpano, a través del conducto auditivo externo. El oído medio es una cavidad llena de aire en el hueso temporal y contiene los huesecillos del oído. El oído interno está compuesto de los laberintos óseo y membranoso. En esta figura, para mostrar con precisión las relaciones, se ha girado un poco el caracol y se han eliminado los músculos del oído medio. (Con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

cual, a su vez, se articula con la cabeza del estribo. El estribo se denomina así por su semejanza con el objeto del mismo nombre. La **base del estribo**, a través de un ligamento anular, se inserta en las paredes de la **ventana oval**. En el oído medio, se sitúan dos músculos estriados pequeños, el **músculo del martillo** (o **tensor del tímpano**) y el **músculo del estribo**. La contracción del primero tira del manubrio del martillo hacia el lado interno y disminuye las vibraciones de la membrana timpánica; la contracción del segundo tira de la base del estribo fuera de la ventana oval. Más adelante se analizan con detalle las funciones de los huesecillos y los músculos.

OÍDO INTERNO

El oído interno (**laberinto**) está constituido por dos porciones, una dentro de la otra. El **laberinto óseo** incluye una serie de conductos en el peñasco del **hueso temporal** y está lleno de un líquido llamado **perilinfa** que tiene una concentración relativamente pequeña de potasio, similar a la del plasma o la del líquido cefalorraquídeo. Dentro de los conductos óseos mencionados rodeados por la perilinfa está el **laberinto membranoso** que, en cierta manera, duplica las formas de los conductos óseos y está lleno de un líquido con abundante potasio llamado **endolinfa**. El laberinto tiene tres componentes: el **caracol** (que contiene los receptores de la audición), los **conductos semicirculares** (que incluyen receptores que reaccionan a la rotación de la cabeza) y los **otolitos** (que poseen receptores que reaccionan a la fuerza de gravedad y al movimiento de la cabeza hacia adelante, atrás y los lados).

El caracol es un tubo con espirales que en los seres humanos tiene 35 mm de longitud y que contiene dos y tres cuartas partes de giros (fig. 10-3). La membrana basilar y la de Reissner lo dividen en tres cámaras o **rampas** (fig. 10-4).

La **rampa vestibular** superior y la **rampa timpánica** inferior contienen perilinfa y se comunican entre sí en el vértice de la cóclea, a través de un pequeño orificio denominado **helicotrema**. En la base de la cóclea, la rampa vestibular termina en la ventana oval, la cual está cerrada con la placa basal del estribo. La rampa timpánica termina en la **ventana redonda**, un orificio presente en la pared interna del oído medio que se encuentra cerrado por la **membrana timpánica secundaria** flexible. La **rampa media**, la cámara coclear media, se continúa con el laberinto membranoso y no se comunica con las otras dos rampas.

El **órgano de Corti** en la membrana basilar va del vértice a la base del caracol y por ello tiene forma espiral. Contiene los receptores auditivos altamente especializados (células ciliadas) cuyas prolongaciones perforan la **lámina reticular** similar a una membrana y resistente, apoyada en los **pilares de la arcada de Corti** (fig. 10-4). Las células ciliares están dispuestas en cuatro filas: tres filas de **células ciliares externas** laterales del túnel formado por los bastoncillos de Corti y otra fila de **células ciliares internas** mediales al túnel. Se conocen unas 20 000 células ciliares externas y 3 500 células ciliares internas en cada cóclea humana. La **membrana tectorial** elástica es delgada y viscosa y cubre las hileras de células ciliares, así como en las que están embebidas las puntas de los cilios de las células ciliares externas, pero no de las internas. Los cuerpos celulares de las neuro-

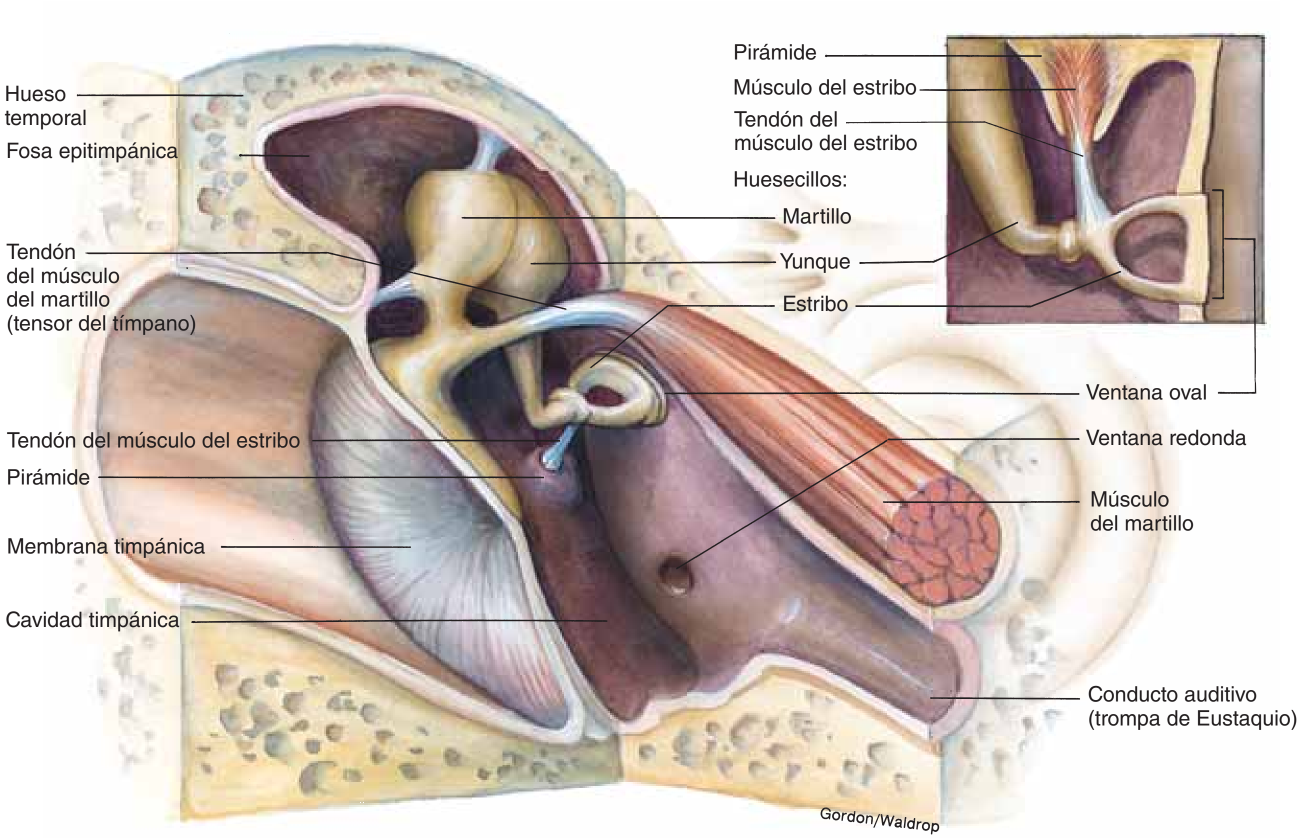


FIGURA 10-2 **Proyección interna del oído medio que contiene los tres huesecillos que son el martillo, yunque y estribo y dos músculos estriados pequeños (los músculos del martillo y el del estribo).** El manubrio del martillo está unido a la cara posterior de la membrana del tímpano. Su cabeza está unida a la pared del oído medio y su apófisis corta está fijada al yunque que a su vez se articula con la cabeza del estribo. La membrana obturatriz del estribo está unida por un ligamento anular a las paredes de la ventana oval. La contracción del músculo del martillo tira del manubrio hacia adentro y disminuye las vibraciones de la membrana timpánica; la contracción del músculo del estribo tira de la membrana obturatriz de tal huesecillo fuera de la ventana oval. (Con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

nas sensitivas que se ramifican alrededor de las bases de sus células ciliares se hallan en el **ganglio espiral** dentro del **modiolo**, el centro óseo alrededor del cual se enrolla la cóclea. Noventa a noventa y cinco por ciento de estas neuronas sensitivas inerva las células ciliares internas; sólo 5 a 10% inerva las células ciliares externas más numerosas y cada neurona sensitiva inerva varias células ciliares externas. Por el contrario, la mayor parte de las fibras eferentes en el nervio auditivo termina en las células ciliares externas más que en las internas. Los axones de las neuronas aferentes que inervan las células ciliares forman la **división auditiva** (**coclear**) del VIII par craneal.

En la cóclea, las uniones fijas entre las células ciliares y las células falángicas adyacentes impiden que la endolinfa llegue desde las bases de las células. Sin embargo, la membrana basal es relativamente permeable a la perilinfa en la rampa timpánica y, como consecuencia, el túnel del órgano de Corti y las bases de las células ciliares están bañados de perilinfa. Dado que las uniones intercelulares son similares, la disposición es parecida a las células ciliares en otras partes del oído interno, es decir, los filamentos de las células ciliares están bañados de endolinfa, en tanto sus bases están cubiertas por perilinfa.

A cada lado de la cabeza, los conductos semicirculares se hallan dispuestos en sentido perpendicular entre sí, de manera que están orientados en tres planos espaciales. Una estructura receptora, la **cresta ampollar** o **acústica**, está situada en el extremo expandido (**ampolla**) de cada uno de los conductos membranosos. Cada cresta consta de células ciliares y células de soporte (sustentaculares) levantadas por un tabique gelatinoso (**cúpula**) que encierra y aísla la ampolla (fig. 10-3). Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la cúpula y las bases de las células se hallan en contacto íntimo con las fibras aferentes de la **división vestibular** del VIII par.

El **sáculo** y el **utrículo**, un par de órganos con otolitos, están cerca del centro del laberinto membranoso. El epitelio sensitivo de dichos órganos recibe el nombre de **mácula**; las máculas están orientadas en sentido vertical en el sáculo y en sentido horizontal en el utrículo cuando la cabeza del sujeto está en posición erecta. La mácula contiene células de soporte y células ciliares, rodeadas por una membrana otolítica en la cual están incrustados cristales de carbonato de calcio, los **otolitos** (fig. 10-3). Estos últimos, los cuales también se denominan **otoconios** o **polvo ótico**, tienen una longitud que fluctúa entre 3 y 19 μm en el ser humano y son más densos que la endolinfa. Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la membrana. Las fibras nerviosas de las células ciliares se unen a las de las crestas en la división vestibular del VIII par.

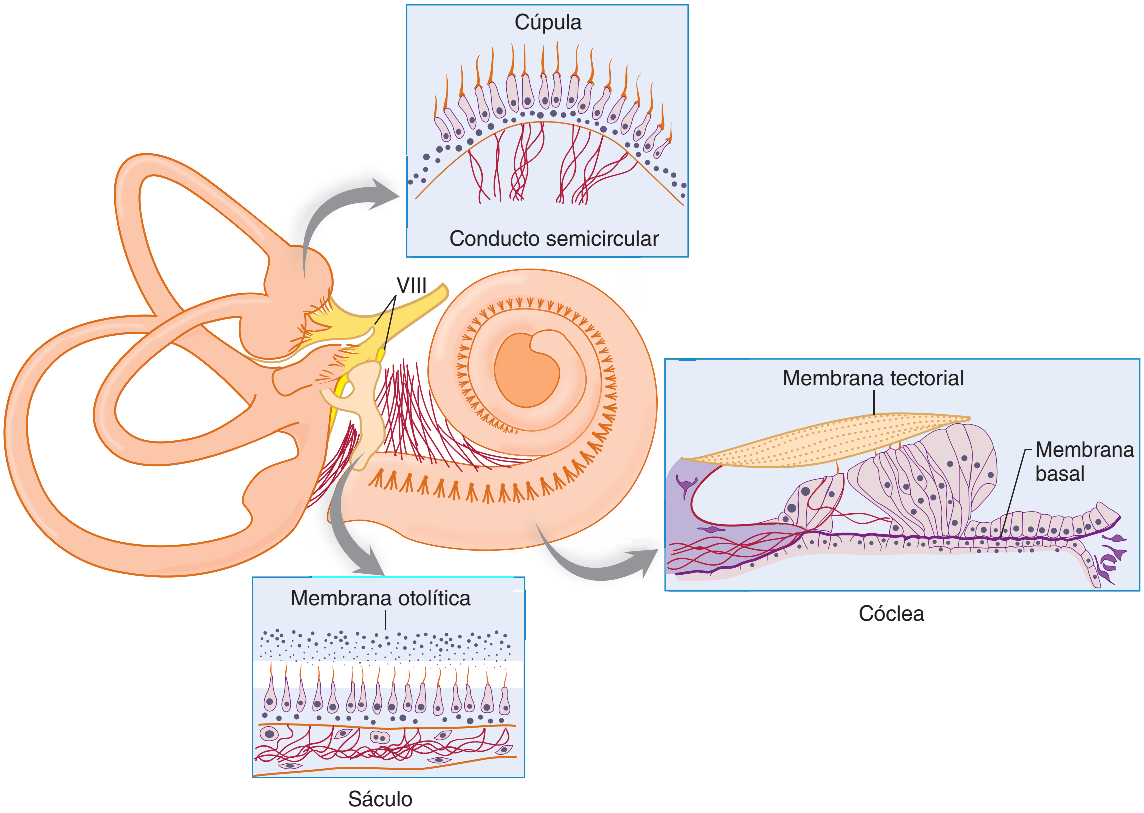


FIGURA 10-3 Esquema del oído interno humano que muestra el laberinto membranoso con amplificaciones de las estructuras en las cuales están embebidas las células ciliares. El laberinto membranoso se halla suspendido en la perilinfa y lleno de endolinfa rica en iones potasio que baña los receptores. Las células ciliares (oscurecidas para resaltarlas) se encuentran en diferentes disposiciones características de los órganos receptores. Los tres conductos semicirculares son sensibles a las aceleraciones angulares que deflexionan la cúpula gelatinosa y que se vincula con las células ciliares. En la cóclea, las células ciliares forman una espiral sobre la membrana basal del órgano de Corti. Los sonidos transmitidos en el aire movilizan la membrana timpánica, tal movimiento se transmite a la cóclea por medio de los huesecillos del oído medio. Este fenómeno flexiona la membrana hacia abajo y hacia arriba. Las células ciliares en el órgano de Corti son estimuladas por el movimiento de corte. Los órganos otolíticos (sáculo y utrículo) son sensibles a la aceleración lineal en los planos vertical y horizontal. Las células ciliadas se encuentran adheridas a la membrana otolítica. VIII, octavo par craneal, con división auditiva y vestibular. (Reproducida con autorización de Hudspeth AJ: How the ear's works work. Nature 1989;341(6241):397-404.)

RECEPTORES SENSITIVOS EN EL OÍDO: CÉLULAS CILIADAS

Los receptores sensitivos especializados en el oído comprenden seis hileras de células ciliares en el laberinto membranoso; todas ellas son ejemplos de **mecanorreceptores**. Las células ciliares del órgano de Corti emiten las señales para la audición; las células ciliares del utrículo transmiten las señales de la aceleración horizontal; las células ciliares del sáculo emiten las señales de aceleración vertical; y una placa en cada uno de los tres conductos semicirculares envía las señales de la aceleración angular. Estas células ciliares tienen una estructura común (fig. 10-5). Cada una está incrustada en un epitelio constituido por células de soporte y el extremo basal se encuentra en contacto íntimo con las neuronas aferentes. Proyectándose desde el extremo apical, se hallan 30 a 150 proyecciones con forma de bastón, o cilios. Excepto en la cóclea, uno de éstos, el **cinocilio**, es un cilio verdadero pero no móvil; éste contiene nueve pares de microtúbulos alrededor de su perímetro y un par central de microtúbulos. Es una de las proyecciones más largas y muestra un extremo con forma de palo. El cinocilio desaparece en las células ciliares de la cóclea de los mamíferos adultos. Sin embargo, las otras proyecciones, denominadas **estereocilios**, se observan en todas las células ciliares. Éstos poseen centros que constan de filamentos paralelos de actina. Esta última se encuentra recubierta por diversas isoformas de miosina. Dentro del racimo de proyecciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan su altura de manera progresiva; a lo largo del eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura.

RESPUESTAS ELÉCTRICAS

Las prolongaciones finísimas llamadas **"resortes superiores"** (fig. 10-6) unen la punta de cada estereocilio con el lado de su vecino más alto, y al nivel de la unión hay conductos de cationes sensibles a factores mecánicos, en la prolongación más alta. Cuando los estereocilios más cortos son desplazados hacia los más altos, aumenta el tiempo de abertura de dichos conductos. El potasio, que es el catión más abundante en la endolinfa y el calcio, penetran por el conducto y originan despolarización. Un motor molecular basado en miosina en la estructura cercana más alta mueve el conducto hacia la base y libera la tensión en el "resorte superior" (fig. 10-6), lo cual hace que el canal se cierre y con ello se recupera el estado de reposo. La despolarización de las células ciliadas hace que ellas liberen un neurotransmisor, probablemente ácido glutámico, que inicia la despolarización de neuronas aferentes vecinas.

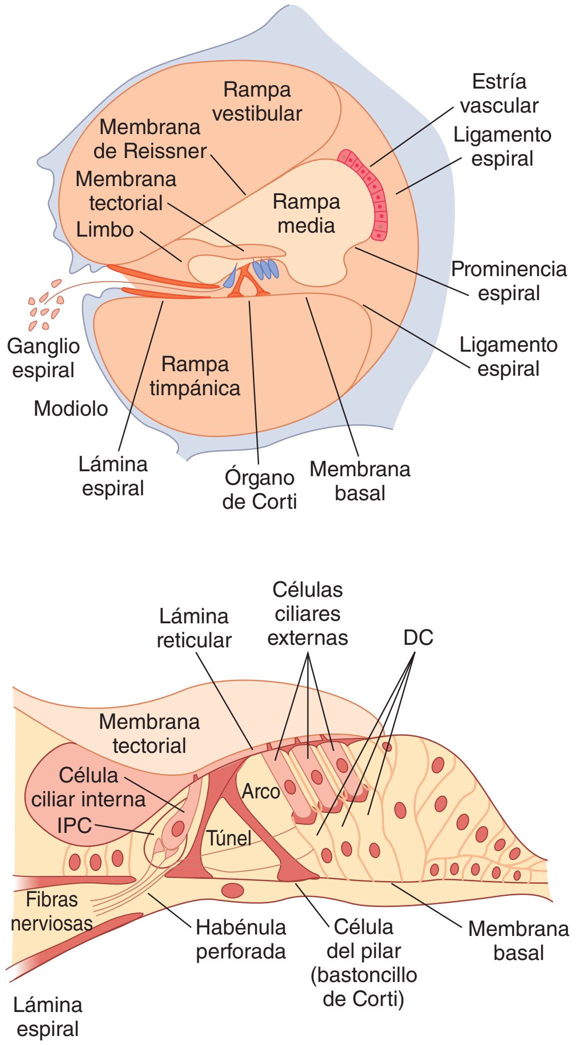


FIGURA 10-4 Esquema del caracol y del órgano de Corti en el laberinto membranoso del oído interno. Esquema superior: el corte transversal del caracol señala el órgano de Corti y las tres rampas del caracol. Esquema inferior: presenta la estructura del órgano de Corti tal como se identifica en el "giro" o voluta basal del caracol. DC, células falángicas externas (de Deiters) que sirven de apoyo a las células ciliadas externas; IPC, células falángicas internas que sirven de apoyo a las células ciliadas internas. (Con autorización de Pickels JO: An *Introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd. ed. Academic Press, 1988.)

El potasio que penetra en las células ciliadas por los conductos catiónicos sensibles a factores mecánicos es reciclado (fig. 10-7). Penetra en las células de sostén para pasar a otras más de este mismo tipo a través de las uniones ocluyentes. En el caracol al final llega a la estría vascular y vuelve por secreción a la endolinfa y así completa el ciclo.

Como describimos, las prolongaciones de las células ciliares sobresalen en la endolinfa, en tanto que las bases están bañadas por la perilinfa; tal disposición es necesaria para la producción normal de potenciales receptores. La perilinfa se forma principalmente del plasma. Por otra parte, la endolinfa se forma en la rampa media por acción de la estría vascular y muestra una gran concentración de potasio y una baja concentración de sodio (fig. 10-7). Las células en la estría vascular tienen una concentración grande de ATPasa de sodio y potasio (Na, K-ATPasa). Además, al parecer, una sola bomba electrógena de potasio en la estría vascular explica el hecho de que la rampa media muestre positividad eléctrica de 85 mV en relación con las rampas vestibular y timpánica.

El potencial de membrana en reposo de las células ciliares es aproximadamente de −60 mV. Cuando los estereocilios son empujados hacia el cinocilio, el potencial de membrana disminuye a cerca de −50 mV. Si el haz de proyecciones es impulsado en la dirección opuesta, la célula se hiperpolariza. El desplazamiento de los filamentos en una dirección perpendicular a este eje no produce ningún cambio en el potencial de membrana, en tanto el desplazamiento de los filamentos en sentidos intermedios entre estas dos direcciones produce despolarización o hiperpolarización, las cuales son proporcionales al grado en que la dirección se dirige hacia el cinocilio o se aleja del mismo. Por consiguiente, los filamentos ciliares suministran un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana, los cuales son proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos del cilio.

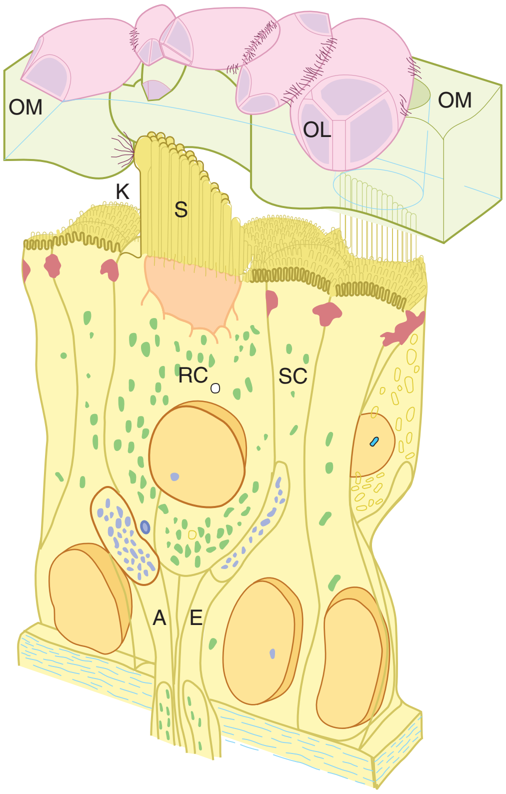
AUDICIÓN

ONDAS DE SONIDO

El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas en el medio ambiente externo (esto es, fases alternadas de condensación y rarefacción de las moléculas) chocan en la membrana timpánica. Una gráfica de estos movimientos, como cambios de la presión sobre la membrana timpánica por unidad de tiempo, corresponde a una serie de ondas (fig. 10-8); tales movimientos en el ambiente casi siempre se denominan **ondas de sonido**. Las ondas viajan a través del aire a una velocidad cercana a 344 m/s a una temperatura de 20°C al nivel del mar. La velocidad del sonido aumenta con la temperatura y con la altitud. Otros medios también conducen ondas sonoras, pero con velocidad diferente. Por ejemplo, la velocidad del sonido es de 1 450 m/s a una temperatura de 20°C en agua dulce y es incluso mayor en agua salada. Se dice que el silbido de una ballena azul es de 188 decibeles y es audible a una distancia aproximada de 800 km.

En términos generales, la **intensidad** de un sonido guarda relación directa con la **amplitud** de una onda sonora. El **tono** de un sonido guarda relación directa con la **frecuencia** (número de ondas por unidad de tiempo) de la onda sonora. Las ondas de sonido que muestran patrones que se repiten, aun cuando las ondas individuales sean complejas, son percibidas como sonidos musicales; las vibraciones sin periodicidad que no se repiten producen una sensación de ruido. La mayoría de los sonidos musicales están constituidos por una onda con una frecuencia primaria que determina el tono de sonido más una serie de vibraciones armónicas (**matices**), las cuales le dan al sonido su **timbre** (cualidad) característico. Las variaciones del timbre permiten identificar los sonidos de diversos instrumentos musicales, aun cuando reproduzcan notas del mismo tono.

El tono de un sonido depende predominantemente de la frecuencia de la onda sonora, pero también interviene la intensidad; los sonidos "graves" (menores de 500 Hz) parecen sonidos más bajos y los agudos (con más de 4 000 Hz) parecen más altos conforme aumenta su intensidad. La duración también modifica el tono, aunque en menor grado. El tono de un sonido no se percibe salvo que dure más de 0.01 s y con duraciones entre 0.01 y 0.1 s, el tono aumen-



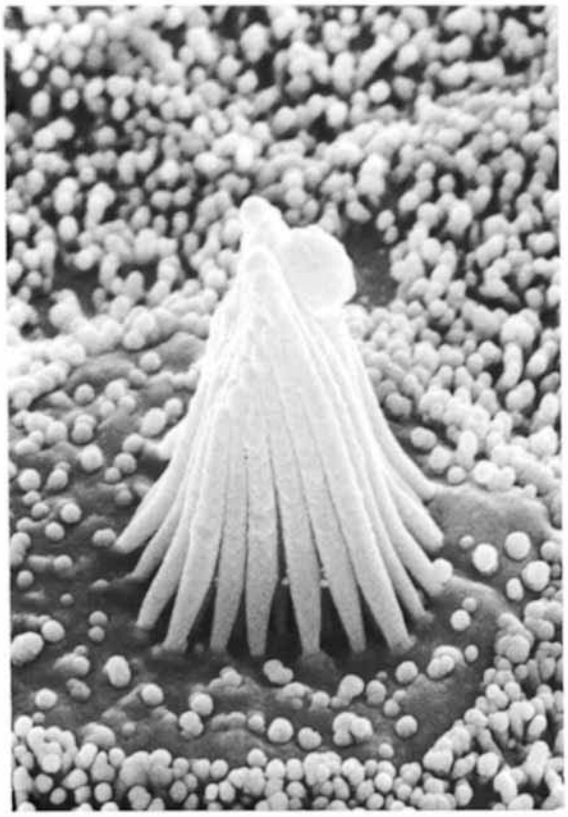


FIGURA 10-5 Estructura de una célula ciliar en el sáculo. Izquierda: las células ciliares en el laberinto membranoso del oído tienen una estructura común y cada una se encuentra dentro de un epitelio de células de soporte (SC), sobre las cuales se encuentra una membrana otolítica (OM) incrustada de cristales de carbonato de calcio, los otolitos (OL). Desde el extremo apical se proyectan prolongaciones de forma de bastón, o células ciliares (RC), en contacto con las fibras nerviosas aferentes (A) y eferentes (E). Excepto en la cóclea, uno de éstos, el **cinocilio** (K), es un cilio verdadero pero no móvil con nueve pares de microtúbulos alrededor de su periferia y un par central de microtúbulos. Las otras prolongaciones, los **estereocilios** (S), se encuentran en todas las células ciliares; tienen centros de filamentos de actina cubiertos con isoformas de miosina. Dentro del racimo de prolongaciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan de altura de manera progresiva; en todo el eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura. (Reproducida con autorización de Hillman DE: Morphology of peripheral and central vestibular systems. En: Llinas R, Precht W [editors]: *Frog Neurobiology*. Springer, 1976.) **Derecha:** microfotografía electrónica de barrido de las prolongaciones de una célula ciliar en el sáculo. Se ha retirado la membrana otolítica. Las pequeñas proyecciones alrededor de la célula ciliar son microvellosidades que se encuentran en la célula de soporte. (Cortesía de AJ Hudspeth.)

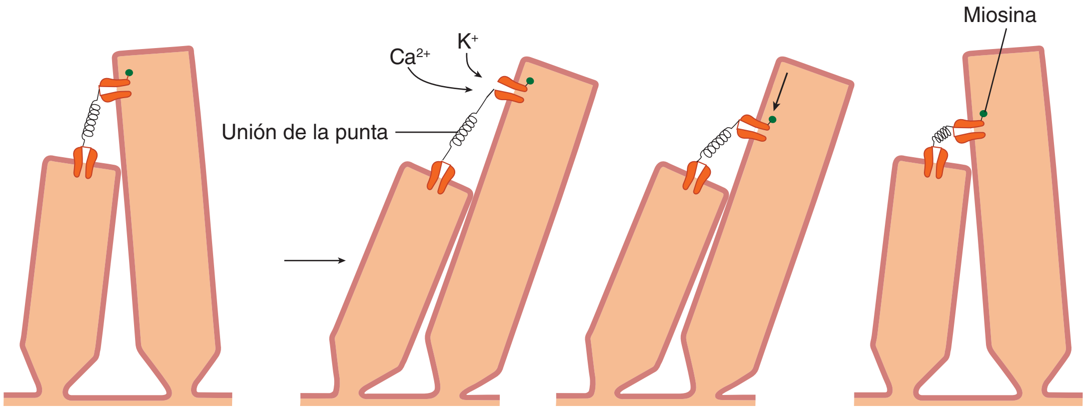


FIGURA 10-6 Representación esquemática del papel que desempeñan los "resortes superiores" en las respuestas de las células ciliares. Cuando un estereocilio es empujado hacia el estereocilio más alto, el resorte de la punta (o superior) es distendido y abre un conducto iónico en su vecino más alto. El canal adjunto al parecer moviliza hacia abajo al estereocilio más alto mediante un motor molecular, de manera que se libera la tensión en el resorte superior. Cuando los cilios regresan a la posición de reposo, el motor mueve el estereocilio y lo devuelve a su posición original. (Con autorización de Hudspeth AJ, Guillespie PG: Pulling springs to tune transduction: adaptation by hair cells. Neuron 1944 Jan; 12(1):1-9.)

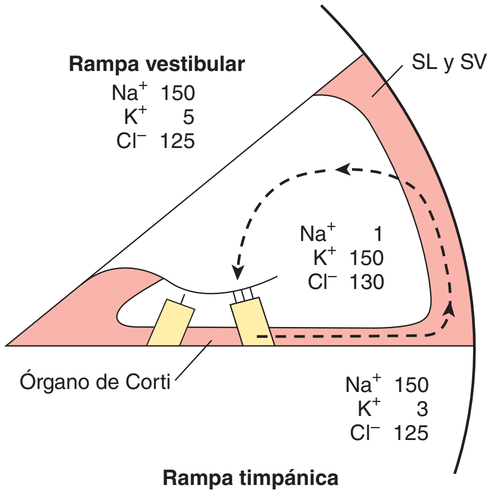


FIGURA 10-7 Composición iónica de la perilinfa en la rampa vestibular, la endolinfa en la rampa media y la perilinfa en la rampa timpánica. SL, ligamento espiral, SV, estría vascular. La flecha discontinua indica la vía por la cual los iones potasio se reciclan desde las células ciliares hasta las células de soporte y el ligamento espiral y luego son secretados de nuevo hacia la endolinfa por las células presentes en la estría vascular.

ta conforme lo hace la duración. Por último, el tono de sonidos complejos que incluyen armonías de una frecuencia particular se percibe a pesar de todo, incluso si falta la frecuencia primaria (desaparición del sonido fundamental o emisor).

La amplitud de una onda de sonido puede expresarse en términos del cambio de presión máximo en la membrana timpánica, pero es más conveniente una escala relativa. La **escala de decibeles** representa tal escala. La intensidad de un sonido en unidades **bel** es el logaritmo del cociente de la intensidad del sonido y un sonido estándar. Un decibel (dB) corresponde a 0.1 bel. El nivel de referencia del sonido estándar adoptado por la *Acoustical Society of America* corresponde a 0 dB a un nivel de presión de 0.000204 × dina/cm^2, un valor que se encuentra justamente en el umbral auditivo para el ser humano promedio. Un valor de 0 dB no significa la ausencia de un sonido, sino un nivel de sonido de una intensidad igual a la del estándar. El intervalo de 0 a 140 dB desde la presión umbral hasta una presión que puede ser nociva para el órgano de Corti, en realidad representa una variación de 10^7 (10 millones) tantos en la presión del sonido. Dicho de otra manera, la presión atmosférica al nivel del mar es de 100 kPa o 1 bar y el intervalo desde el umbral de audición hasta el daño potencial a la cóclea es de 0.0002 a 2 000 μbar.

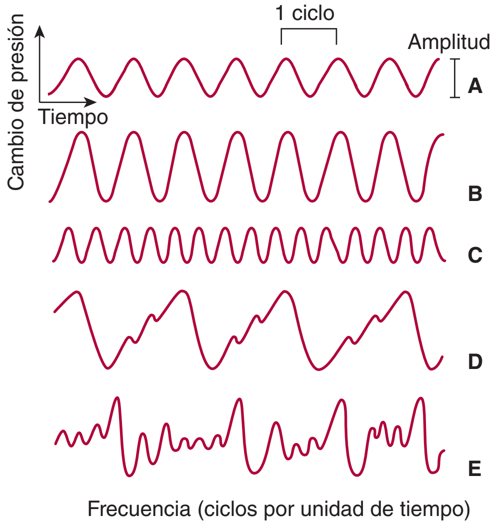


FIGURA 10-8 Características de las ondas de sonido. A es el registro de un tono puro. **B** tiene una mayor amplitud y es más intenso que **A**. **C** tiene la misma amplitud que **A** pero una mayor frecuencia y su tono es más alto. **D** es una forma de onda compleja que se repite con regularidad. Tales patrones son percibidos como sonidos musicales, en tanto las ondas como las que se muestran en **E**, las cuales no muestran un patrón regular, son percibidas como ruido.

Un intervalo de 120 a 160 dB (p. ej., armas de fuego, martillo neumático, el ruido de un avión al despegar) se clasifica como doloroso; 90 a 110 dB (p. ej., tren subterráneo, el bombo, la sierra motoeléctrica o la segadora de césped) se clasifica como extremadamente elevado; 60 a 80 dB (p. ej., alarma del despertador, tráfico intenso, lavavajillas, conversación) se clasifica como muy intenso; 40 a 50 dB (p. ej., lluvia moderada, ruido normal en una habitación) es moderado, y 30 dB (p. ej., murmullos, biblioteca) es débil. La exposición duradera o frecuente a sonidos que rebasan los 85 decibeles origina hipoacusia.

Las frecuencias de sonido audibles para el ser humano fluctúan desde casi 20 hasta un máximo de 20 000 ciclos por segundo (cps, Hz). Los murciélagos y los perros pueden oír frecuencias mucho más elevadas. El umbral del oído humano varía con el tono del sonido (fig. 10-9) y la máxima sensibilidad es del orden de 1 000 a 4 000 Hz. El tono de la voz de un varón promedio durante la conversación es de casi 120 Hz y el de la voz de una mujer promedio es de casi 250 Hz. El número de tonos que puede distinguir un individuo promedio es de casi 2 000, pero los músicos entrenados pueden mejorar de modo considerable esta cifra. La distinción del tono es mejor en el intervalo de 1 000 a 3 000 Hz y es deficiente con tonos altos y bajos.

La presencia de un sonido disminuye la capacidad de un individuo para escuchar otros sonidos, un fenómeno conocido como **enmascaramiento**. Se considera que éste se debe a la refractariedad relativa o absoluta a otros estímulos por parte de los receptores auditivos previamente estimulados y las fibras nerviosas. El grado en el

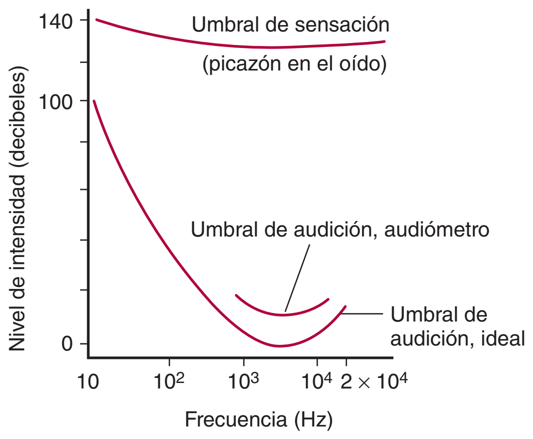


FIGURA 10-9 Curva de audibilidad humana. La curva media se obtiene mediante audiometría en las condiciones habituales. La curva inferior es la obtenida en situaciones idóneas. A unos 140 decibeles (*curva de arriba*), los sonidos se perciben y se escuchan.

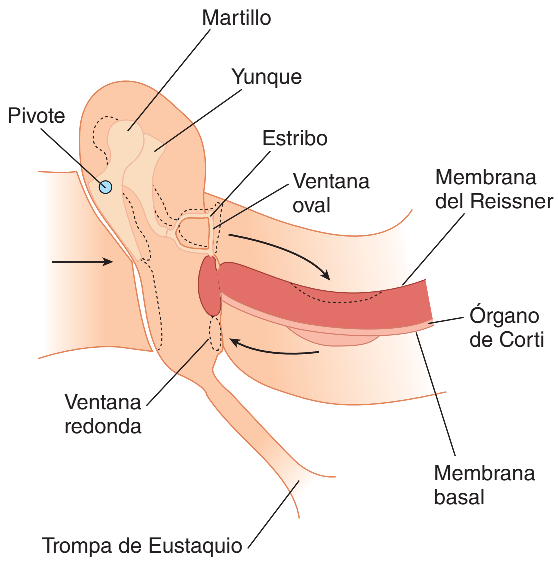


FIGURA 10-10 Esquema de los huesecillos auditivos y la manera en que su movimiento se traduce en desplazamientos de la membrana timpánica que generan una onda en el líquido del oído interno. La onda se disipa en la ventana redonda. Los movimientos de los huesecillos, el laberinto membranoso y la ventana redonda están indicados con una línea discontinua. Las ondas son transformadas por la membrana del tímpano y los huesecillos del oído, en movimientos de la lámina obturatriz del estribo. Los movimientos desencadenan ondas en el líquido del oído interno. En reacción a los cambios tensionales generados por las ondas sonoras en su superficie externa, la membrana del tímpano presenta movimientos oscilatorios para actuar como resonador que reproduce las vibraciones de la fuente sonora. El movimiento de la membrana del tímpano también abarca el mango del martillo que "gira" sobre un eje a través de la unión de sus apófisis larga y corta de tal forma que esta última transmite las vibraciones del mango al yunque. El yunque se desplaza de tal forma que las vibraciones son transmitidas a la cabeza del estribo. Los movimientos de la cabeza del estribo causan oscilaciones de su lámina obturatriz.

cual un determinado tono enmascara otros guarda relación con su tono. El efecto enmascarador del ruido de fondo en todos los ambientes excepto en los muy cuidados que son a prueba de ruido, aumenta el umbral auditivo en un grado definido y medible.

TRANSMISIÓN DEL SONIDO

El oído convierte las ondas de sonido presentes en el medio ambiente externo en potenciales de acción en los nervios auditivos. Las ondas son transformadas por la membrana timpánica y los huesecillos auditivos en movimientos de la base del estribo. Estos movimientos establecen ondas en el líquido del oído interno (fig. 10-10). La acción de las ondas sobre el órgano de Corti genera potenciales de acción en las fibras nerviosas.

En respuesta a los cambios de presión originados por las ondas de sonido sobre su superficie externa, la membrana timpánica se mueve hacia dentro y hacia fuera. Por tanto, la membrana funciona como un **resonador** que reproduce las vibraciones de la fuente de sonido. Deja de vibrar casi de inmediato cuando se detiene la onda de sonido. Los movimientos de la membrana timpánica son impartidos al manubrio del martillo. El martillo se mece sobre un eje a través de la unión de sus prolongaciones larga y corta, de manera que la prolongación corta transmite las vibraciones del manubrio al yunque. El yunque se mueve de tal manera que las vibraciones son transmitidas a la cabeza del estribo. Los movimientos de la cabeza del estribo hacen oscilar su base de un lado a otro como una puerta abisagrada en el borde posterior de la ventana oval. Por consiguiente, los huesecillos auditivos funcionan como un sistema de palanca que convierte las vibraciones resonantes de la membrana timpánica en movimientos del estribo contra la rampa vestibular llena de perilinfa de la cóclea (fig. 10-10). Este sistema aumenta la presión de sonido que llega a la ventana oval, en virtud de que la acción de palanca del martillo y el yunque multiplica la fuerza 1.3 tantos y el área de la membrana timpánica es mucho mayor que el área de la base del estribo. Se pierde parte de la energía del sonido como consecuencia de la resistencia, pero se ha calculado que a frecuencias menores a 3 000 Hz, 60% de la energía del sonido incidente sobre la membrana timpánica es transmitido al líquido presente en la cóclea.

La contracción de los músculos del martillo y del estribo en el oído medio hacen que el mango del martillo sea desplazado hacia adentro y la membrana obturatriz del estribo, hacia afuera (fig. 10-2). Esto disminuye la transmisión del sonido. Los sonidos intensos inician una contracción refleja de estos músculos que se denominan **reflejo timpánico**. Su función es protectora, al impedir que las ondas de sonido intensas generen una estimulación excesiva de los receptores auditivos. Sin embargo, el tiempo de reacción para el reflejo es de 40 a 160 ms, de manera que no protege contra la estimulación intensa breve como la producida por balazos.

CONDUCCIÓN ÓSEA Y AÉREA

La conducción de las ondas de sonido al líquido del oído interno a través de la membrana timpánica y los huesecillos auditivos, la principal vía para la audición normal, se denomina **conducción osicular**. Las ondas de sonido también inician vibraciones de la membrana timpánica secundaria que cierra la ventana redonda. Este proceso, que no es importante en la audición normal, se denomina **conducción aérea**. Un tercer tipo, la **conducción ósea**, es la transmisión de las vibraciones de los huesos del cráneo al líquido del oído interno. Ocurre una considerable conducción ósea cuando los diapasones u otros cuerpos en vibración se aplican directamente al cráneo. Esta vía también desempeña una función en la transmisión de sonidos en extremo intensos.

ONDAS TRANSMITIDAS

Los movimientos de la base del estribo establecen una serie de ondas, las cuales se transmiten en la perilinfa de la rampa vestibular. En la figura 10-11 se muestra un diagrama de tal onda. A medida que ella se desplaza hacia la cóclea, aumenta su altura hasta un máximo y luego desciende con rapidez. La distancia desde el estribo hasta este punto de máxima altura varía según la frecuencia de las vibraciones que inician la onda. Los sonidos de tono elevado generan ondas que alcanzan una altura máxima cerca de la base de la cóclea; los sonidos de tono bajo producen ondas que llegan a su máximo cerca del vértice. Las paredes óseas de la rampa vestibular son rígidas, pero la membrana de Reissner es flexible.

La membrana basal no está sujeta a tensión y fácilmente se deprime hacia la rampa timpánica por los tipos de ondas en la rampa vestibular. Los desplazamientos de líquido en la rampa timpánica se disipan hacia el aire en la ventana redonda. Por tanto, el sonido ori-

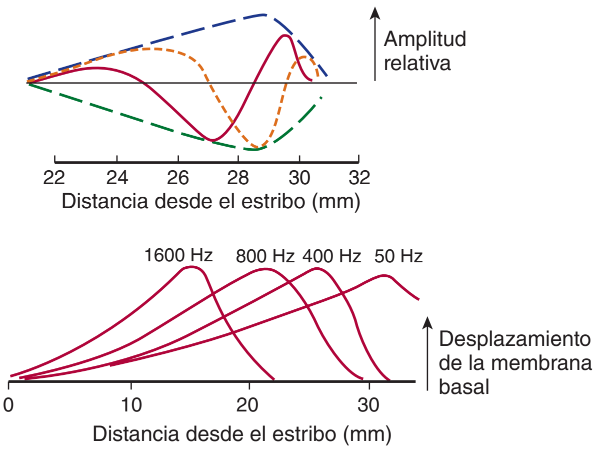


FIGURA 10-11 **Ondas transmitidas. Arriba:** las líneas continuas y de rayas cortas representan la onda en dos instantes. La línea de rayas largas muestra la "envoltura" de la onda formada por la conexión de los picos de onda en instantes sucesivos. **Abajo:** desplazamiento de la membrana basal por las ondas generadas por la vibración del estribo de la frecuencia mostrada en la parte superior de cada curva.

gina distorsión de la membrana basal y el sitio en el cual esta distorsión es máxima depende de la frecuencia de la onda de sonido. Las regiones superiores de las células ciliares en el órgano de Corti se mantienen rígidas por la lámina reticular y los cilios de las células ciliares externas se hallan embebidos en la membrana tectorial (fig. 10-4). Cuando se mueve el estribo, las dos membranas lo hacen también en la misma dirección, pero están articuladas en diferentes ejes, de manera que un movimiento de corte dobla los cilios. Los cilios de las células ciliares internas no están adheridos a la membrana tectorial, pero al parecer son doblados por el líquido que se mueve entre la membrana tectorial y las células ciliares subyacentes.

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS CILIARES EXTERNAS

Las células ciliares internas son las principales células sensitivas que generan potenciales de acción en los nervios auditivos y probablemente son estimuladas por los movimientos de los líquidos antes mencionados.

Por otra parte, las células ciliares externas tienen diferente función. Responden al sonido, al igual que las células ciliares internas, pero la despolarización las acorta y la hiperpolarización las alarga. Esto se observa en un área muy flexible de la membrana basal y tal acción de alguna manera aumenta la amplitud y la claridad de los sonidos. De este modo, las células ciliadas externas amplifican las vibraciones sonoras que penetran en el oído interno desde el oído medio. Estos cambios en las células ciliares externas aparecen en paralelo a los cambios en la proteína de membrana **prestina**, la cual bien puede ser la proteína motriz de las células ciliares externas.

El **haz olivococlear** es un haz notable de fibras eferentes de cada nervio auditivo que nace de los complejos olivares superiores ipsolateral y contralateral y termina más bien alrededor de la base de las células ciliadas externas del órgano de Corti. La actividad de este haz nervioso modula la sensibilidad de las células ciliadas por medio de la liberación de acetilcolina. El efecto es inhibidor y pudiera bloquear el ruido de fondo y así permitir que se perciban otros sonidos.

POTENCIALES DE ACCIÓN EN LAS FIBRAS NERVIOSAS AUDITIVAS

La frecuencia de los potenciales de acción en las fibras nerviosas auditivas simples es proporcional a la intensidad de los estímulos de sonido. A intensidades de sonido bajas, cada axón se descarga a sonidos de una sola frecuencia y ésta varía de un axón a otro, según sea la zona de la cóclea a partir de la cual se origina la fibra. A intensidades de sonido más altas, los axones individuales descargan a una gama mayor de frecuencias de sonidos, sobre todo a las más bajas en comparación con aquéllas a las cuales ocurre la estimulación umbral.

El principal factor que determina el tono percibido cuando una onda de sonido choca en el oído es el lugar en el órgano de Corti que recibe la máxima estimulación. La onda transmitida establecida por un tono origina depresión máxima de la membrana basal y, como consecuencia, estimulación máxima del receptor en un punto. Según se indicó antes, la distancia entre este punto y el estribo tiene una relación inversa con el tono del sonido, de manera que los tonos bajos producen una estimulación máxima en el vértice de la cóclea y los tonos altos generan una estimulación máxima en la base. Las vías de las diversas partes de la cóclea al cerebro son diferentes. Un factor adicional que interviene en la percepción del tono a frecuencias de sonido de menos de 2 000 Hz puede ser el patrón de los potenciales de acción en el nervio auditivo. Cuando la frecuencia es baja en grado suficiente, las fibras nerviosas comienzan a responder con un impulso para cada ciclo de una onda de sonido. Sin embargo, la importancia del **efecto de andanada**, es escasa; la frecuencia de los potenciales de acción en una determinada fibra nerviosa auditiva determina principalmente la intensidad más que el tono de un sonido.

VÍA CENTRAL

Las vías aferentes en la división auditiva del VIII par craneal terminan en los **núcleos cocleares dorsal** y **ventral** (fig. 10-12). De ese punto los impulsos auditivos pasan por diversas vías a los **tubérculos cuadrigéminos** posteriores, los centros de los reflejos auditivos y a través del **cuerpo geniculado interno** en el tálamo, a la **corteza auditiva** situada en la circunvolución temporal superior del lóbulo temporal. La información de los dos oídos converge en cada oliva superior y más allá de esta estructura gran parte de las neuronas reaccionan a estímulos provenientes de ambos lados. En los seres humanos, los sonidos graves están representados en sentido anterolateral y los agudos en sentido posteromedial en la corteza auditiva.

En los núcleos cocleares, las respuestas de las neuronas de segundo orden individuales a los estímulos de sonido son similares a las de las fibras de nervios auditivos individuales. La frecuencia a la cual los sonidos de más baja intensidad desencadenan una respuesta, varía de una unidad a otra; a intensidades de sonidos mayores, la banda de frecuencias a la cual ocurre una respuesta se vuelve más amplia. La principal diferencia entre las reacciones de las neuronas de primer y segundo orden es la presencia de un "umbral" más agudo en el lado de baja frecuencia en las neuronas bulbares. Esta mayor especificidad de las neuronas de segundo orden probablemente se debe al proceso inhibidor en el tronco del encéfalo. En la corteza auditiva primaria muchas neuronas reaccionan a estímulos que llegan de los dos oídos, pero hileras de células son estimuladas por estímulos que vienen del oído contralateral e inhibidas por los estímulos que vienen del mismo oído.

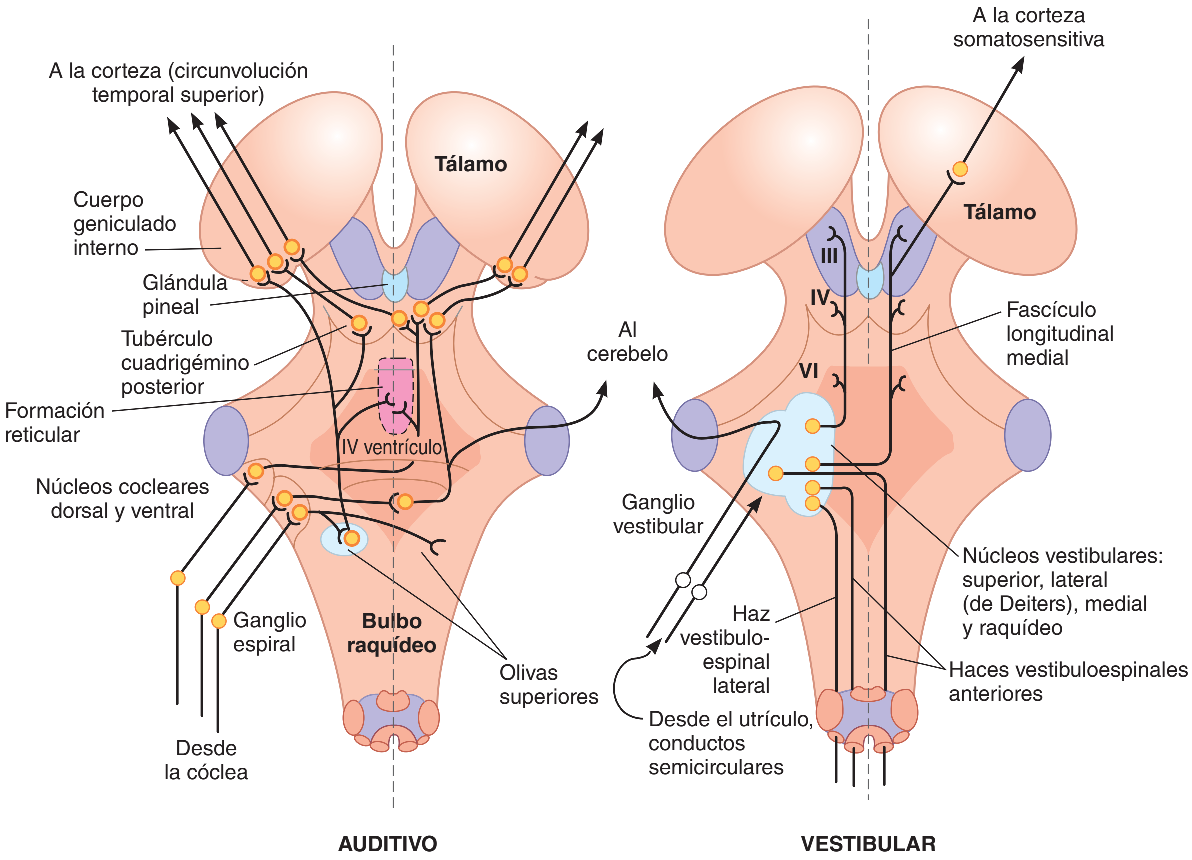

A la corteza (circunvolución temporal superior)
Tálamo
Cuerpo geniculado interno
Glándula pineal
Tubérculo cuadrigémino posterior
Formación reticular
IV ventrículo
Núcleos cocleares dorsal y ventral
Ganglio espiral
Bulbo raquídeo
Desde la cóclea
Olivas superiores
AUDITIVO
A la corteza somatosensitiva
Tálamo
III
IV
VI
Fascículo longitudinal medial
Al cerebelo
Ganglio vestibular
Núcleos vestibulares: superior, lateral (de Deiters), medial y raquídeo
Haz vestibuloespinal lateral
Haces vestibuloespinales anteriores
Desde el utrículo, conductos semicirculares
VESTIBULAR

FIGURA 10-12 Esquema simplificado de las vías auditivas principal (*izquierda*) y vestibular (*derecha*) superpuestas en una vista dorsal del tronco del encéfalo. Se han retirado el cerebelo y la corteza cerebral. En lo que se refiere a la vía auditiva, las cifras aferentes del nervio auditivo forman el extremo final del caracol de los núcleos cocleares dorsal y ventral. A partir de ese sitio, casi todas las fibras cruzan la línea media y terminan en el tubérculo cuadrigémino posterior contralateral. A partir de ese punto las fibras establecen proyecciones con el cuerpo geniculado medial en el tálamo para llegar a la corteza auditiva situada en la circunvolución superior del lóbulo temporal. En lo que toca a la vía vestibular el nervio de igual nombre, termina en el núcleo vestibular ipsolateral. Casi todas las fibras de los conductos semicirculares terminan en las ramas superior e interna del núcleo vestibular y establecen proyecciones con núcleos que controlan los movimientos de los ojos. Muchas de las fibras que vienen del utrículo y el sáculo terminan en la rama lateral que establece proyecciones con la médula espinal. También terminan en neuronas que se proyectan al cerebelo y la formación reticular. Los núcleos vestibulares también establecen proyecciones con el tálamo y desde ese punto con la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes de los núcleos de los pares craneales intervienen en los movimientos oculares.

La posibilidad de llevar a la práctica con mayor frecuencia la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) han ampliado enormemente el nivel de conocimientos en relación con las áreas de asociación auditiva en los seres humanos.

Las vías auditivas en la corteza son parecidas a las vías visuales en que el procesamiento cada vez más complejo de la información auditiva tiene lugar en su trayecto. Una observación interesante es que si bien las zonas auditivas tienen un aspecto parecido en los dos lados del cerebro, hay una especialización hemisférica notable. Por ejemplo, el **área de Wernicke** (consúltese la fig. 8-7) se ocupa de la "modificación" o preparación de señales auditivas vinculadas con el habla.

Durante el procesamiento del habla, es mucho más activa del lado izquierdo que del lado derecho. El área de Wernicke en el lado derecho se ocupa más de la melodía, el tono y la intensidad del sonido. Las vías auditivas también son muy plásticas y, al igual que las vías visuales y somatosensitivas, son modificadas por la experiencia. Los ejemplos de la plasticidad auditiva en el ser humano incluyen la observación de que en los individuos que se vuelven sordos antes de haber desarrollado por completo las destrezas del lenguaje, la vista del lenguaje de signos activa las zonas de asociación auditiva. Por lo contrario, los sujetos con ceguera adquirida en una etapa temprana son mejores para localizar el sonido en comparación con las personas con vista normal.

Los músicos representan otros ejemplos más de la plasticidad cortical. En ellos, el tamaño de las zonas auditivas activadas por los tonos musicales es mayor. Además, los violinistas han modificado la representación somatosensitiva de las áreas en las cuales se proyectan los dedos que utilizan para ejecutar sus instrumentos. Los músicos también tienen cerebelos más grandes en comparación con quienes no son músicos, tal vez a causa de los movimientos digitales precisos aprendidos.

Una zona de la circunvolución temporal posterosuperior conocida como **plano temporal**, localizada entre la **circunvolución de**

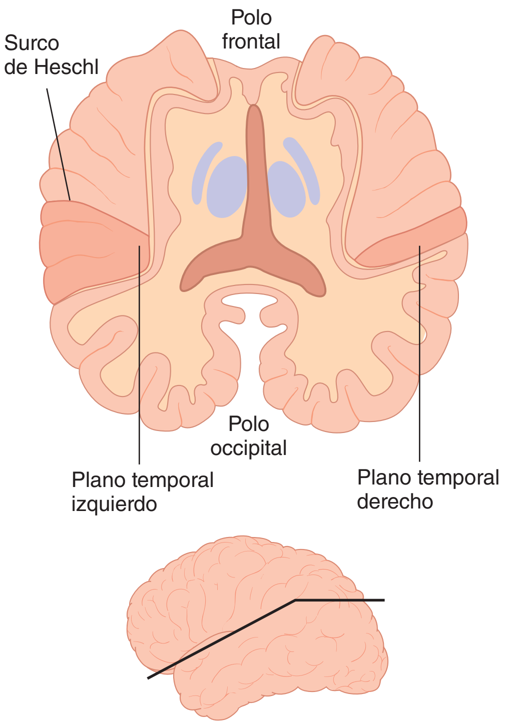


FIGURA 10-13 Plano temporal izquierdo y derecho en un cerebro seccionado en el plano horizontal a lo largo del plano de la cisura de Silvio. Plano de sección que se muestra en el recuadro de la base. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1991.)

Heschl (circunvolución temporal transversa) y la **cisura de Silvio** (fig. 10-13) normalmente es mayor en el hemisferio cerebral izquierdo que en el derecho, en particular en personas que usan la mano derecha, es decir, son diestras. Esta zona al parecer interviene en el procesamiento auditivo relacionado con el lenguaje. Una observación curiosa, la cual hoy en día no se ha logrado explicar, se refiere a que el plano temporal es aún más grande de lo normal en el lado izquierdo en los músicos y otras personas que tienen oído perfecto.

LOCALIZACIÓN DEL SONIDO

La valoración de la dirección de la cual emana un sonido en el plano horizontal depende de detectar la discrepancia en tiempo entre la llegada del estímulo en los dos oídos y la diferencia consiguiente en la fase de las ondas del sonido en los dos lados; esto también depende de que el sonido sea más intenso en el lado más cercano a la fuente. La diferencia de tiempo detectable, el cual puede ser de un mínimo de 20 μs, se considera el factor más importante a frecuencias menores de 3 000 Hz y la diferencia de intensidad más importante a frecuencias por arriba de los 3 000 Hz. Las neuronas en la corteza auditiva que reciben impulsos de los dos oídos responden en grado máximo o mínimo cuando se retrasa el tiempo de llegada de un estímulo a un oído en un periodo fijo en relación con el de llegada al otro oído. Este periodo fijo varía de una neurona a otra.

Los sonidos que provienen directamente del frente del individuo difieren en calidad de los que se reciben de la parte posterior, en virtud de que cada pabellón auditivo (la región visible del oído externo) está girado levemente hacia delante. Además, los reflejos de las ondas de sonido de la superficie del pabellón se modifican conforme los sonidos se mueven hacia arriba o hacia abajo, y el cambio en las ondas de sonido es el principal factor para ubicar los sonidos en el plano vertical. La localización de los sonidos se altera bastante por lesiones de la corteza auditiva.

SORDERA

Ésta puede dividirse en dos categorías principales: conductiva (o de conducción) y la sordera neurosentiva. La **sordera conductiva** se refiere a la alteración en la transmisión del sonido en el oído externo o medio y tiene un efecto en todas las frecuencias de sonido. Entre las causas de sordera de conducción se hallan el taponamiento de los conductos auditivos externos con cerumen o cuerpos extraños, la otitis externa (inflamación del oído externo, "oído del nadador") y la otitis media (inflamación del oído medio) que produce acumulación de líquido, perforación de la membrana timpánica y osteoesclerosis, en la cual se resorbe el hueso y es restituido con hueso esclerótico que crece sobre la ventana oval.

La **sordera neurosensorial** (**neurosensitiva**) muy a menudo es el resultado de la pérdida de células ciliares de la cóclea, pero asimismo tal vez se deba a alteraciones del VIII par craneal o de las vías auditivas centrales. Suele alterar la capacidad para escuchar determinados tonos, en tanto otros no resultan afectados. Los antibióticos aminoglucósidos, como la estreptomicina o la gentamicina, obstruyen los conductos mecanosensibles en los estereocilios de las células ciliares y quizá propicien la degeneración de las células, con producción de sordera neurosensitiva y alteraciones de la función vestibular. La lesión de las células ciliares externas por la exposición prolongada al ruido se acompaña de sordera (ver Recuadro clínico 10-1). Otras causas comprenden los tumores del VIII par y el ángulo cerebelopontino, así como también la lesión vascular en el bulbo raquídeo.

La agudeza auditiva suele medirse con un **audiómetro**, el cual emite para el sujeto sonidos puros de frecuencias diversas a través de audífonos. Con cada frecuencia se cuantifica la intensidad umbral y se inserta en un gráfico el porcentaje de la audición normal. De ese modo, se cuenta con una medición objetiva del grado de sordera y un panorama de los "intervalos" sonoros más afectados.

La sordera por conducción y neurosensitiva puede distinguirse mediante pruebas sencillas con un diapasón. Tres de estas pruebas, denominadas así por los individuos que las crearon, se describen en el cuadro 10-1. Las pruebas de Weber y Schwabach demuestran el efecto de enmascaramiento importante del ruido ambiental sobre el umbral auditivo.

SISTEMA VESTIBULAR

Éste puede dividirse en **aparato vestibular** y **núcleos vestibulares** centrales. El primero, dentro del oído interno, detecta el movimiento y la posición de la cabeza y transduce esta información a una señal neural (fig. 10-3). Los segundos se ocupan principalmente de conservar la posición de la cabeza en el espacio. Los haces nerviosos que descienden desde estos núcleos median los ajustes de la cabeza sobre el cuello y de la cabeza sobre el cuerpo.

RECUADRO CLÍNICO 10-1

Hipoacusia

La hipoacusia es el defecto sensitivo más frecuente en los seres humanos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más de 270 millones de personas a nivel mundial tienen hipoacusia moderada o profunda y de tales casos 25% comenzaron en la niñez. Según los *National Institutes of Health*, en promedio, 15% de los estadounidenses de 20 a 69 años tienen hipoacusia de altas frecuencias, por la exposición a sonidos ruidosos o ruidos en el medio laboral o en actividades de recreación (**hipoacusia inducida por ruido, NIHL**, *noise-induced hearing loss*). El ruido excesivo daña las células ciliadas internas y externas, pero las externas al parecer son más vulnerables. El empleo de diversas sustancias químicas también origina hipoacusia y ellas han recibido el nombre de **ototoxinas**; incluyen algunos antibióticos (estreptomicina); diuréticos con acción en el asa de Henle (furosemida) y quimioterápicos basados en platino (cisplatino). Los agentes ototóxicos mencionados dañan las células ciliares externas o la estría vascular. La **presbiacusia**, que es la hipoacusia gradual propia de la senectud, afecta a más de 33% de quienes tienen más de 75 años y quizá se debe a la pérdida acumulativa y gradual de células ciliadas y neuronas. En muchos casos, la hipoacusia es un trastorno multifactorial causado por factores genéticos y ambientales.

Se ha demostrado que las mutaciones de un solo gen producen sordera. Este tipo de sordera es un trastorno monógeno con un modo de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X o bien mitocondrial. Las modalidades monógenas de sordera pueden definirse como **sindrómicas** (sordera vinculada con otras alteraciones) o **no sindrómica** (solamente sordera). Alrededor de 0.1% de los recién nacidos tiene mutaciones genéticas que sordera. La sordera no sindrómica por mutaciones genéticas puede aparecer inicialmente en los adultos más que en los niños y quizá contribuya a mucho del 16% de los adultos que padecen alteraciones auditivas de importancia. Hoy en día, se estima que los productos de 100 o más genes son esenciales para la audición normal y se han descrito loci para la sordera en todos, excepto en cinco de los 24 cromosomas humanos. La mutación más frecuente que genera sordera congénita es la de la proteína conexina 26. Esta anomalía impide el reciclamiento normal de los iones potasio a través de las células sustentaculares. Las mutaciones en tres miosinas no musculares también dan lugar a sordera. Éstas son la miosina-VIIa, relacionada con la actina en los filamentos de la célula ciliar; la miosina-Ib, la cual probablemente es parte del "motor de adaptación" que ajusta la tensión en las uniones de las puntas y, la miosina-VI, que es esencial de alguna manera para la formación de cilios normales. La sordera se vincula con formas mutantes de α-tectina, una de las principales proteínas presentes en la membrana tectorial. Un ejemplo de la sordera sindrómica es el **síndrome de Pendred**, en el cual una proteína mutante del transporte de sulfato genera sordera y bocio. Otro ejemplo es una modalidad del **síndrome de QT prolongado**, en el cual el gen de una de las proteínas de los conductos de potasio, la **KVLQT1**, experimenta mutaciones. En la estría vascular, la forma normal de esta proteína es esencial para mantener la concentración elevada de iones potasio en la endolinfa y en el corazón ayuda a conservar un intervalo QT normal. Los individuos homocigotos para la mutante KVLQT1 son sordos y están predispuestos a las arritmias ventriculares y la muerte súbita que caracterizan al síndrome de QT prolongado. Las mutaciones de la proteína de membrana **bartina** originan sordera, lo mismo que manifestaciones renales del síndrome de Bartter.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los **implantes cocleares** se utilizan para tratar a niños y adultos con hipoacusia grave. En Estados Unidos, la *U.S. Food and Drug Administration* ha señalado que hasta abril del 2009, se habían colocado dicho tipo de implantes a 188 000 personas a nivel mundial. Pueden ser utilizados en niños incluso de 12 meses de vida. Consisten en un micrófono (capta los sonidos ambientales), un procesador del habla (selecciona y dispone tales sonidos), un transmisor y receptor/estimulador (transforma los sonidos en impulsos eléctricos) y un conjunto de electrodos (envía los impulsos al nervio auditivo). Con el implante no se recupera la audición normal, pero genera una representación útil de los sonidos ambientales, a un sordo. Los que tienen sordera de comienzo en la vida adulta a quienes se colocan implantes cocleares pueden aprender a asociar las señales que generan con sonidos que recuerdan. Los niños a quienes se colocan los implantes junto con tratamiento intensivo al final podrán adquirir las capacidades de habla y lenguaje. Están en marcha investigaciones para el desarrollo de células que sustituyan a las células ciliadas del oído interno. Por ejemplo, investigadores de la Universidad de Stanford pudieron generar células similares a las ciliadas mecanosensibles, a partir de **blastos embrionarios** y **pluripotenciales** de ratones.

VÍA CENTRAL

En el ganglio vestibular, están situados los cuerpos celulares de las 19 000 neuronas que inervan las crestas y las máculas a cada lado. Cada nervio vestibular termina en el núcleo vestibular ipsolateral de cuatro partes (fig. 10-12) y en el lóbulo floculonodular del cerebelo, no mostrado en la figura. Las fibras de los conductos semicirculares terminan principalmente en las divisiones superior y media del núcleo vestibular y se proyectan sobre todo a los núcleos que controlan el movimiento ocular. Las fibras provenientes del utrículo y el sáculo se proyectan predominantemente en la rama lateral (núcleo de Deiters) del núcleo vestibular y después establecen proyecciones con la médula espinal (fascículo vestibuloespinal lateral). Las fibras de los dos órganos mencionados también terminan en neuronas que establecen proyecciones con el cerebelo y la formación reticular. Los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo y, desde allí, a dos partes de la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes a los núcleos de los pares craneales en gran parte se ocupan de los movimientos oculares.

CUADRO 10-1 Pruebas frecuentes con un diapasón para distinguir entre la sordera neurosensitiva y la conductiva

	Weber	Rinne	Schwabach
Método	La base del diapasón en vibración se coloca sobre el vértice del cráneo	La base del diapasón en vibración se coloca sobre la apófisis mastoides hasta que el sujeto ya no la escucha y luego se mantiene en el aire cerca del oído	Conducción ósea del paciente comparada con la de un sujeto normal
Normal	Se escucha igual en los dos lados	Escucha la vibración en el aire luego de concluir la conducción ósea	
Sordera conductiva (un oído)	El sonido es más intenso en el oído enfermo por el efecto de enmascaramiento del ruido ambiental que está ausente en el lado enfermo	La vibración en el aire no se escucha después de terminar la conducción ósea	La conducción ósea es mejor que la normal (el efecto de la conducción excluye el ruido enmascarado)
Sordera neurosensitiva (un oído)	El sonido es más intenso en el oído normal	Se escucha la vibración en el aire luego de concluida la conducción ósea, siempre y cuando la sordera nerviosa sea parcial	La conducción ósea es peor en comparación con la normal

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN ANGULAR

La aceleración angular en el plano de un determinado conducto semicircular estimula sus crestas. La endolinfa, a causa de la inercia, es desplazada en una dirección opuesta a la dirección de la rotación. El líquido empuja la cúpula, deformándola. Esto dobla los filamentos de las células ciliares (fig. 10-3). Cuando se alcanza una velocidad de rotación constante, el líquido gira a la misma velocidad que el cuerpo y la cúpula vuelve a oscilar hacia la posición vertical. Cuando se detiene la rotación, la desaceleración da lugar al desplazamiento de la endolinfa en la dirección de la rotación y la cúpula se deforma en una dirección opuesta a la que ocurre durante la aceleración. Regresa a la posición media en un lapso de 25 a 30 s. El movimiento de la cúpula en una dirección casi siempre origina un incremento en la tasa de descarga de fibras nerviosas individuales de la cresta, en tanto el movimiento en la dirección opuesta suele inhibir la actividad neural (fig. 10-14).

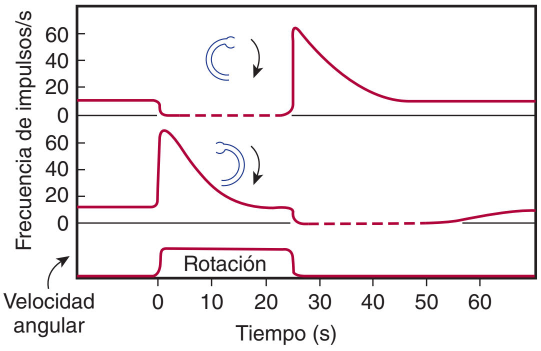


FIGURA 10-14 Respuestas de la ampolla a la rotación. Cronología promedio de la descarga de impulsos desde la ampolla de dos conductos semicirculares durante la aceleración angular, la rotación constante y la desaceleración. El movimiento de la cúpula en una dirección aumenta la frecuencia de descarga de fibras nerviosas individuales desde la cresta; el movimiento en la dirección opuesta inhibe la actividad neural. (Reproducida con autorización de Adrian ED: Discharge from vestibular receptors in the cat. J Physiol [Lond] 1943;101:389.)

La rotación produce estimulación máxima de los conductos semicirculares muy cerca en el plano de rotación. Dado que los conductos a cada lado de la cabeza constituyen una imagen en espejo de los que se encuentran en el otro lado, la endolinfa es desplazada hacia la ampolla en un lado y se aleja de la misma en el otro. Por tanto, el patrón de estimulación que llega al cerebro varía con la dirección y también con el plano de rotación. La aceleración lineal probablemente no logra desplazar la cúpula y, por ende, no estimula las crestas. Sin embargo, existen considerables pruebas de que cuando se destruye una parte del laberinto, otras porciones asumen sus funciones. En el Recuadro clínico 10-2 se describen los movimientos oculares característicos observados en un periodo de rotación.

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN LINEAL

La mácula utricular reacciona a la aceleración horizontal y la sacular lo hace a la aceleración vertical. Los otolitos que rodean a la membrana, son más densos que la endolinfa y la aceleración en cualquier dirección los desplaza en el sentido opuesto, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de actividad en las fibras nerviosas. Las máculas tienen descargas tónicas cuando no hay movimiento de la cabeza, en virtud de la tracción que la fuerza de gravedad ejerce sobre los otolitos.

Los impulsos generados por estos receptores en parte intervienen en el **reflejo laberíntico de enderezamiento**, el cual corresponde a respuestas integradas, en su mayor parte en los núcleos del mesencéfalo. El estímulo para el reflejo es la inclinación de la cabeza, la cual estimula los órganos otolíticos; la reacción es una contracción compensadora de los músculos del cuello para mantener nivelada la cabeza. En gatos, perros y primates, las señales visuales pueden iniciar **reflejos ópticos de enderezamiento** que enderezan al animal aun cuando no se estimule el laberinto o el cuerpo. En el ser humano, la operación de estos reflejos conserva la cabeza en una posición estable y los ojos fijos en objetivos visuales pese a los estremecimientos y las sacudidas corporales cotidianos. Los reflejos se inician gracias a la estimulación vestibular que estira los músculos cervicales y

RECUADRO CLÍNICO 10-2

Nistagmo

Se denomina **nistagmo** al movimiento de sacudida característico del ojo que se presenta al principio y al final de un periodo de rotación. En realidad, es un reflejo que mantiene la fijación visual en puntos estacionarios mientras el cuerpo gira, aunque no es iniciado por los impulsos visuales y está presente en los individuos ciegos. Cuando comienza la rotación, el ojo se mueve con lentitud en una dirección opuesta a la dirección de la rotación, con conservación de la fijación de la vista (**reflejo vestibuloocular** [**VOR**]). Cuando se alcanza el límite de este movimiento, los ojos rápidamente se cierran otra vez hasta un punto de fijación nuevo y luego una vez más se mueven con lentitud en la otra dirección. El componente lento es iniciado por impulsos de los laberintos vestibulares; el componente rápido es desencadenado por un centro presente en el tronco del encéfalo. A menudo el nistagmo es horizontal (es decir, los ojos se mueven en el plano horizontal), pero también puede ser vertical (cuando la cabeza está inclinada a un lado durante la rotación) o rotativo (cuando la cabeza está inclinada hacia delante). Por convención, la dirección del movimiento ocular en el nistagmo se identifica por la dirección del componente rápido. La dirección del componente rápido en el curso de la rotación es la misma que la de la rotación, pero el nistagmo posrotativo originado por el desplazamiento de la cúpula cuando la rotación se detiene, es en la dirección opuesta. Cuando aparece el nistagmo en el reposo es un signo patológico. Dos ejemplos de tal anomalía son el **nistagmo congénito** que se identifica en recién nacidos y el **nistagmo adquirido** que aparece en etapa ulterior de la vida. En dichos casos clínicos el nistagmo persiste durante horas, en el reposo. El nistagmo adquirido se manifiesta en sujetos con una **fractura aguda del hueso temporal** que afecta los **conductos semicirculares** o después de daño al **lóbulo floculonodular** o estructuras de la línea media como el **núcleo fastigial**. También suele aparecer como resultado de apoplejía (enfermedad cerebrovascular), esclerosis múltiple, lesión craneoencefálica y tumores cerebrales. También causan nistagmo algunos fármacos (en particular los anticonvulsivos), bebidas alcohólicas y sedantes.

Es posible usar la estimulación térmica para examinar la función del **laberinto vestibular**. Los conductos semicirculares son estimulados mediante la instilación de agua tibia (40°C) o fría (30°C) en el meato auditivo externo. La diferencia de temperatura establece corrientes de convección en la **endolinfa** con el movimiento consecutivo de la cúpula. En los sujetos sanos, el agua tibia genera nistagmo dirigido hacia el estímulo, mientras que la fría desencadena nistagmo que se dirige hacia el oído opuesto. Esta prueba se designa con la nemotecnia en inglés (**COWS**, ***C****old water nystagmus is* ***O****pposite sides,* ***W****arm water nystagmus is* ***S****ame side*: el nistagmo con el agua fría es hacia el lado opuesto; el nistagmo con agua tibia se dirige al mismo lado). En el caso de una lesión unilateral de la vía vestibular, el nistagmo se reduce o se anula en el lado de la lesión. Para evitar el nistagmo, el vértigo y la náusea cuando se irrigan los conductos auditivos en el tratamiento de las infecciones óticas, es importante estar seguro de que el líquido utilizado se encuentra a la temperatura corporal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El nistagmo adquirido no tiene cura y el tratamiento depende de la causa primaria. Las medidas más indicadas incluyen corregir la causa de fondo (interrumpir el consumo de fármacos o drogas, la extirpación quirúrgica de un tumor). También se ha practicado la cirugía del músculo recto con buenos resultados para tratar algunos casos de nistagmo adquirido. Se puede lograr la corrección por corto tiempo del nistagmo con las inyecciones de **toxina botulínica**, que paraliza los músculos extraoculares.

por el movimiento de las imágenes visuales sobre la retina; así, las respuestas que aparecen son el **reflejo vestibuloocular** y otras contracciones reflejas muy precisas de los músculos del cuello y extraoculares.

Aunque la mayor parte de las reacciones a la estimulación de las máculas son de carácter reflejo, los impulsos vestibulares también llegan a la corteza cerebral. Estos impulsos supuestamente intervienen en la percepción consciente del movimiento y aportan parte de la información necesaria para la orientación en el espacio. El **vértigo** es la sensación de rotación ante la falta de rotación efectiva y es un síntoma destacado cuando un laberinto está inflamado.

ORIENTACIÓN ESPACIAL

La orientación en el espacio depende en parte de los impulsos de los receptores vestibulares, pero igual importancia tienen las señales visuales. Información pertinente es proporcionada por los impulsos provenientes de los propiorreceptores en las cápsulas articulares, los cuales aportan datos concernientes a la posición relativa de las diversas partes del cuerpo e impulsos de los exteroceptores cutáneos, sobre todo los receptores del tacto y la presión. Estos cuatro impulsos son sintetizados a un nivel cortical en una imagen continua de la orientación del individuo en el espacio. En el Recuadro clínico 10-3 se describen algunos trastornos vestibulares frecuentes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El oído externo encausa las ondas de sonido al meato auditivo externo y la membrana timpánica. Desde allí, las ondas de sonido pasan a través de tres huesecillos auditivos (martillo, yunque y estribo), los cuales se encuentran en el oído medio. El oído interno, o laberinto, contiene la cóclea y el órgano de Corti.
- Las células ciliares presentes en el órgano de Corti emiten las señales para la audición. Los estereocilios proporcionan un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos de los cilios. El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas de aire chocan en la membrana timpánica.

RECUADRO CLÍNICO 10-3

Trastornos vestibulares

Los trastornos del equilibrio vestibular son la novena causa más frecuente de consultas a un médico de atención primaria. Es uno de los motivos más habituales por los cuales las personas de edad avanzada buscan atención médica. A menudo los pacientes describen alteraciones del equilibrio, como vértigos, mareos, lipotimias y cinetosis. Ni las lipotimias ni los mareos necesariamente constituyen un síntoma de trastornos vestibulares, pero la presencia de **vértigo** es un síntoma destacado de una anomalía del oído interno o del sistema vestibular, sobre todo cuando un laberinto está inflamado.

El **vértigo postural paroxístico benigno** es el trastorno vestibular más frecuente, que se caracteriza por episodios de vértigo cuando ocurren cambios específicos en la posición del cuerpo (p. ej., girarse sobre la cama, encorvarse). Una posible causa es la separación del **otoconio** del utrículo de la membrana del otolito, el cual se aloja en la cúpula del conducto semicircular posterior. Esto origina desviaciones anómalas cuando la cabeza cambia de posición en relación con la gravedad.

La **enfermedad de Ménière** es una alteración del oído interno que produce vértigo o mareo intenso, **acúfenos**, sordera fluctuante y la sensación de presión o dolor en el oído afectado que dura varias horas. Los síntomas pueden presentarse de manera súbita y experimentar recurrencias diarias o en escasas ocasiones. La sordera al principio es transitoria, pero puede tornarse permanente. Tal vez la fisiopatología implique una reacción inmunitaria. Una respuesta inflamatoria incrementa el volumen de líquido dentro del laberinto membranoso, al grado que lo rompe y permite la mezcla de la endolinfa con la perilinfa. La prevalencia mundial de la enfermedad de Ménière es de unos 12 casos por 1 000 personas. Se diagnostica con mayor frecuencia entre los 30 y los 60 años y afecta por igual a los dos géneros

La náusea, cambios de la presión arterial, diaforesis, palidez y vómito, que son síntomas bien conocidos de la **cinetosis**, son producidos por la estimulación vestibular excesiva y ocurren cuando llega información conflictiva a los sistemas vestibular y otros sistemas sensitivos. Los síntomas probablemente se deben a reflejos mediados a través de conexiones vestibulares en el tronco del encéfalo y el lóbulo floculonodular del cerebelo. La **cinetosis espacial** (náusea, vómito y vértigo que experimentan los astronautas) sobreviene cuando hay exposición primaria a la microgravedad y a menudo se desvanece después de algunos días del vuelo en el espacio. Tal vez se experimente recurrencia con la reentrada, a medida que vuelve a aumentar la fuerza de gravedad. Se considera que esto se debe a discordancias en los impulsos neurales creadas por los cambios en aquellos provenientes de algunas partes del aparato vestibular y otros sensores de gravedad, sin los cambios correspondientes en los demás impulsos de orientación espacial.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los síntomas del vértigo posicional paroxístico benigno (BPPV) suelen ceder en el curso de semanas o meses, pero si es necesario el tratamiento, una opción sería la técnica llamada **reposicionamiento de otolitos**; consiste en maniobras sencillas y lentas de modo que se coloque la cabeza del enfermo para que las otoconias se desplacen desde los conductos semicirculares y vuelvan al vestíbulo que tiene el utrículo. No hay cura de la enfermedad de Ménière pero es posible aplacar los síntomas al aminorar la retención de líquidos por medio de cambios en la alimentación (dieta hiposódica o sin sodio, abstenerse de cafeína y de alcohol) o usar medicamentos como los diuréticos (como la **hidroclorotiazida**). Las personas con enfermedad de Ménière suelen mejorar con fármacos usados para aliviar los síntomas de vértigo. Los **vestibulosupresores** como la **meclizina** (un **antihistamínico**) aplacan la excitabilidad del laberinto en el oído medio y bloquean la conducción en la vía vestibulocerebelosa de dicha zona del oído. La cinetosis suele evitarse con el empleo de antihistamínicos o **escopolamina**, un **antagonista de los receptores muscarínicos colinérgicos**.

- Los cambios tensionales generados por las ondas sonoras hacen que se desplace en forma vibratoria la membrana del tímpano; de ese modo, actúa como un resonador para reproducir las vibraciones de la fuente sonora. Los huesecillos del oído constituyen un sistema de “palancas” para convertir las vibraciones de la membrana timpánica en movimientos del estribo contra la rampa vestibular del caracol llena de perilinfa.
- La actividad dentro de la vía auditiva pasa desde las fibras aferentes del VIII par craneal hasta los núcleos cocleares dorsales y ventrales y de los tubérculos cuadrigéminos inferiores al cuerpo geniculado interno talámico y luego a la corteza auditiva.
- La intensidad se correlaciona con la amplitud de una onda de sonido, el tono con la frecuencia y el timbre con las vibraciones armónicas.
- La sordera conductiva se debe a alteraciones de la transmisión del sonido en el oído externo o medio y repercute en todas las frecuencias de sonido. La sordera neurosensitiva suele deberse a la pérdida de las células ciliares de la cóclea pero también puede presentarse tras la lesión del VIII par o de las vías auditivas centrales. Es posible diferenciar las sorderas por conducción y neurosensitiva por medio de pruebas sencillas con un diapasón.
- La aceleración angular estimula las crestas del conducto semicircular, desplaza la endolinfa en una dirección opuesta a la dirección de la rotación, deforma la cúpula y dobla la célula ciliar. El utrículo responde a la aceleración horizontal y el sáculo a la aceleración vertical. La aceleración en cualquier dirección desplaza los otolitos, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de estímulos neurales.
- La orientación espacial depende de los impulsos desde los receptores vestibulares, las señales visuales, los propioceptores en las cápsulas articulares, y los receptores cutáneos al tacto y la presión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una mujer de 45 años acudió a su médico por presentar vértigo, tinnitus e hipoacusia de comienzo repentino en el oído izquierdo, náuseas y vómito; fue el segundo episodio en los últimos meses. Se la envió a un otorrinolaringólogo para descartar enfermedad de Ménière. De los planteamientos siguientes: ¿cuál o cuáles describen con exactitud las funciones del oído externo, medio o interno?
   A) Las ondas sonoras son "concentradas" por medio del oído externo al conducto auditivo externo y pasan al interior a través de la membrana del tímpano.
   B) El caracol del oído interno contiene receptores para la audición; los conductos semicirculares tienen receptores que reaccionan a los movimientos de la cabeza en todas direcciones, los otolitos contienen receptores que responden a la rotación.
   C) La contracción de los músculos del martillo y del estribo en el oído medio hacen que el mango del primero sea desplazado hacia afuera y la placa del segundo sea llevada hacia adentro.
   D) Las ondas sonoras son transformadas por la membrana del tímpano y los huesecillos del oído en movimientos de la lámina obturatriz del martillo.
   E) Los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído medio realizan funciones para la conservación del equilibrio corporal.
2. Un varón de 45 años con cáncer testicular recibió quimioterapia con cisplatino. Señaló la aparición de reacciones adversas que incluyeron cambios en el gusto, insensibilidad y hormigueo de las yemas de los dedos y menor claridad en la percepción de sonidos. Cuando el daño de las células ciliadas externas es mayor que el de las internas:
   A) se perturba la percepción de la aceleración vertical.
   B) disminuye la concentración de K^+ en la endolinfa.
   C) disminuye la concentración de K^+ en la perilinfa.
   D) se produce hipoacusia grave.
   E) las células ciliadas afectadas no se acortan al quedar expuestas al sonido.
3. De las afirmaciones siguientes :¿cuál es la acertada?
   A) La prestina es la proteína motora de las células ciliadas internas.
   B) Los huesecillos del oído actúan como un sistema de palancas para transformar las vibraciones resonantes de la membrana del tímpano en movimientos del estribo contra la rampa timpánica llena de endolinfa.
   C) La intensidad del sonido guarda relación directa con la amplitud de las ondas sonoras, y la altura muestra relación inversa con la frecuencia de dichas ondas.
   D) La conducción de las ondas sonoras al líquido del oído interno a través de la membrana del tímpano y los huesecillos auditivos ha sido llamada conducción ósea.
   E) Los sonidos de tono alto (agudos) generan ondas que alcanzan el máximo cerca de la base del caracol; los sonidos de tono bajo (graves) generan ondas que alcanzan su máximo cerca del vértice.
4. Un hombre de 40 años de edad, empleado como obrero en la construcción de carreteras por casi 20 años, acudió a su médico para comunicarle que recientemente comenzó a notar dificultades en la audición durante las conversaciones normales. La prueba de Weber que se le realizó, demostró que el sonido de un diapasón en vibración se localizaba hacia el oído derecho. La prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea se hallaba por debajo de lo normal. Una prueba de Rinne proporcionó datos de alteración de las conducciones aérea y ósea, pero que la conducción aérea duraba más en comparación con la ósea. El diagnóstico registrado fue:
   A) sordera sensorial (sensitiva) en los dos oídos.
   B) sordera conductiva en el oído derecho.
   C) sordera sensitiva en el oído derecho.
   D) sordera conductiva en el oído izquierdo.
   E) sordera neurosensitiva en el oído izquierdo.
5. ¿Cuál sería el diagnóstico si un paciente tuviese los siguientes resultados en las pruebas? La prueba de Weber demostró que el sonido de un diapasón en vibración era más intenso que lo normal; la prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea era mejor que la normal; y la prueba de Rinne encontró que la conducción aérea no duraba más que la conducción ósea.
   A) Sordera sensorial en los dos oídos.
   B) Sordera de conducción en los dos oídos.
   C) Audición normal.
   D) Sordera sensorial y de conducción.
   E) Un posible tumor en el VIII par craneal.
6. La vía auditiva
   A) y la vía vestibular establecen una sinapsis con el cerebelo.
   B) y la vía vestibular establecen proyecciones con las mismas regiones de la corteza cerebral.
   C) está compuesta de fibras aferentes del VIII par craneal, los núcleos cocleares dorsal y ventral, el tubérculo cuadrigémino anterior, el cuerpo geniculado lateral y la corteza auditiva.
   D) está compuesta de fibras aferentes del VIII par craneal, los núcleos cocleares dorsal y ventral, los tubérculos cuadrigéminos posteriores, el cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva.
   E) no está sometida a plasticidad como las vías visuales.
7. Un estudiante sano de medicina aceptó ser sometido voluntariamente a la valoración de su sistema vestibular para una demostración didáctica. Se espera que la dirección de su nistagmo sea vertical cuando se le somete a rotación:
   A) después de lavar con agua caliente uno de sus oídos.
   B) cuando se lleva la cabeza hacia atrás.
   C) después de lavar con agua fría ambos oídos.
   D) cuando se flexiona la cabeza hacia los lados.
   E) cuando la cabeza se flexiona hacia adelante.
8. En el utrículo, los "resortes superiores" en las células ciliadas participan en
   A) la formación de perilinfa.
   B) la despolarización de la estría vascular.
   C) los movimientos de la membrana basal.
   D) la percepción del sonido.
   E) la regulación de los conductos iónicos activados por distorsión.
9. El nistagmo posrotatorio es causado por el movimiento continuado de
   A) humor acuoso sobre el cuerpo ciliar en el ojo.
   B) líquido cefalorraquídeo sobre las porciones del tallo encefálico que contienen los núcleos vestibulares.
   C) endolinfa en los conductos semicirculares, con el doblamiento consecutivo de la cúpula y la estimulación de las células ciliares.
   D) endolinfa hacia el helicotrema.
   E) perilinfa sobre las células ciliares que tienen sus filamentos embebidos en la membrana tectorial.
10. Un paciente ingresa al hospital para la valoración de una sordera. Se le detecta renina plasmática elevada, aunque su presión arterial

es de 118/75 mmHg. ¿La mutación de cuál gen individual puede explicar estos datos?

A) El gen para la bartina.
B) El gen para los conductos de sodio.
C) El gen para la renina.
D) El gen para el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.
E) El gen para la tirosina hidroxilasa.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Angelaki DE, Cullen KE: Vestibular system: The many facets of a multimodal sense. Annu Rev Neurosci 2008;31:125.

Ashmore J: Cochlear outer hair cell motility. Physiol Rev 2008;88:173.

Baloh RW, Halmagyi M: *Disorders of the Vestibular System.* Oxford University Press, 1996.

Eatock RA, Songer JE: Mammalian vestibular hair cells and primary afferents: Channeling motion signals. Annu Rev Neurosci 2011;34.

Highstein SM, Fay RR, Popper AN (editors): *The Vestibular System.* Springer, 2004.

Hudspeth AJ: How the ear's works work. Nature 1989;341:397.

Oertel D, Fay RR, Popper AN (editors): *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway.* Springer, 2002.

Oshima K, Shin K, Diensthuber M, Peng AW, Ricci AJ, Heller S. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. Cell 2010;141:704.

Pickles JO: *An Introduction to the Physiology of Hearing,* 2nd ed. Academic Press, 1988.

Richardson GP, Boutet-de Monvel J, Petit C: How the genetics of deafness illuminates auditory physiology. Annu Rev Physiol 2011;73:311.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 2001;81:1305.

Vollrath MA, Kwan KY, Corey DP: The micromachinery of mechanotransduction in hair cells. Annu Rev Neurosci 2007;30:339.

Willems PJ: Genetic causes of hearing loss. NE J Med 2000;342:1101.

CAPÍTULO

11

Olfato y gusto

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características fundamentales de los elementos nerviosos en el epitelio y en el bulbo olfatorios.
- Describir la transducción de señales en los receptores de olores.
- Describir la vía por la cual los impulsos generados en el epitelio olfatorio llegan a la corteza olfatoria.
- Señalar el sitio y la composición celular de las yemas gustativas.
- Nombrar los cinco receptores principales del gusto y los mecanismos de transducción de señales en ellos.
- Señalar las vías por las cuales los impulsos generados en los receptores del gusto llegan a la corteza insular.

INTRODUCCIÓN

El **olfato** y el **gusto** suelen clasificarse como sentidos viscerales por su íntima relación con la función gastrointestinal. Desde el punto de vista fisiológico hay relación mutua entre ambos. El sabor de diversos alimentos es, en gran parte, una combinación de su sabor y de su olor. En consecuencia, muchos de los alimentos pueden tener un "sabor diferente" si la persona tiene un resfriado que disminuye el sentido del olfato. Los receptores del olfato y del gusto son **quimiorreceptores** estimulados por moléculas disueltas en el moco del interior de la nariz, y la saliva en la boca. Los estímulos nacen de fuentes externas, y por ello se han clasificado como **exteroceptores** a tales estructuras. Las sensaciones que cursan por el olfato y el gusto permiten a las personas diferenciar entre 30 millones de compuestos (según se ha estimado) presentes en alimentos, predadores y cónyuges, y transformar la información recibida en conductas apropiadas.

OLFATO

EPITELIO Y BULBO OLFATORIOS

Las **neuronas sensitivas olfatorias** están situadas en una zona especializada de la mucosa nasal, el llamado **epitelio olfatorio** amarillento y pigmentado. En los perros y algunos otros animales que tienen altamente desarrollado el sentido del olfato (animales macrosmáticos), es grande la zona cubierta por dicha membrana, en tanto que en los animales microsmáticos como los humanos, tal superficie es pequeña. En estos últimos, abarca un área de 10 cm^2 en el techo de la cavidad nasal, cerca del tabique (fig. 11-1). Se ha dicho que el epitelio olfatorio está en un sitio del cuerpo en que el sistema nervioso está en íntima cercanía con el mundo exterior.

El epitelio olfatorio de los seres humanos contiene unos 50 millones de neuronas bipolares sensitivas olfatorias intercaladas con **células de apoyo similares a glia** (**sustentaculares**) y las **células madre basales**; estas últimas generan nuevas neuronas olfatorias cuando se necesita reponer las dañadas en la exposición al entorno. El epitelio olfatorio está cubierto de una fina capa de moco secretada por las células sustentaculares y las **glándulas de Bowman**, que están por debajo del epitelio.

Cada neurona olfatoria sensitiva tiene una dendrita gruesa y corta que sobresale en la cavidad nasal, en donde termina en una protuberancia que contiene seis a 12 cilios (fig. 11-1). En los seres humanos los cilios son prolongaciones amielínicas de 5 a 10 μm de longitud y 0.1 a 2 μm de diámetro que sobresalen dentro del moco que cubre el epitelio. Las moléculas **odoríferas** (sustancias químicas) se disuelven en el moco y se unen a **receptores odoríferos** en los

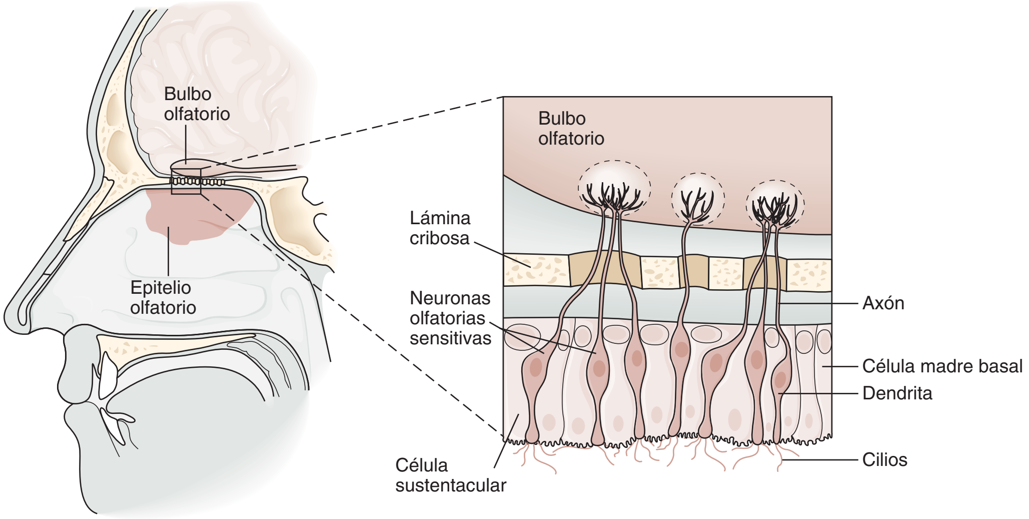


FIGURA 11-1 Estructura del epitelio olfatorio. Se conocen tres tipos de células: neuronas olfatorias, células sustentaculares y células madre basales, en la base del epitelio. Cada neurona olfatoria posee una dendrita que sobresale en la superficie epitelial. Innumerables cilios se destacan por fuera de la capa mucosa que reviste el interior de las vías nasales. Las sustancias olorosas se unen a receptores específicos en los cilios (para olores) e inducen una cascada de fenómenos que culmina en la generación de potenciales de acción en el axón sensitivo. Cada neurona olfatoria sensitiva tiene un solo axón que se proyecta en el bulbo olfatorio, pequeña estructura ovoide que está sobre la lámina cribosa del etmoide. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]; *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

cilios de las neuronas olfatorias. El moco genera el entorno molecular y iónico adecuado para la detección de olores.

Los axones de las neuronas olfatorias (primer par craneal) pasan a través de la lámina **cribosa** del etmoides y penetran en los **bulbos olfatorios** (fig. 11-1); en dichos bulbos, los axones de tales neuronas establecen contacto con las dendritas primarias de las células **mitrales** y las células **en penacho** (fig. 11-2) para formar unidades sinápticas anatómicamente independientes llamadas **glomérulos olfatorios**. Los bulbos olfatorios también contienen **células periglomerulares**, que son neuronas inhibidoras que conectan entre sí los glomérulos y las **células granulosas** que no tienen axones y que establecen sinapsis recíprocas con las dendritas laterales de las células mitrales y en penacho (fig. 11-2). En esta sinapsis las células mitrales o las de penacho excitan a la célula granulosa por medio de la liberación de **glutamato** y las células granulosas a su vez inhiben a los dos tipos de células mencionadas, por medio de la liberación de **GABA**.

En el epitelio olfatorio se identifican terminaciones libres de fibras trigeminianas del dolor; son estimuladas por sustancias irritantes, lo cual da su "olor" característico a sustancias como la menta, el mentol y el cloro. La activación de las terminaciones por sustancias irritantes para las vías nasales también desencadena estornudos, epífora, inhibición respiratoria y otros reflejos.

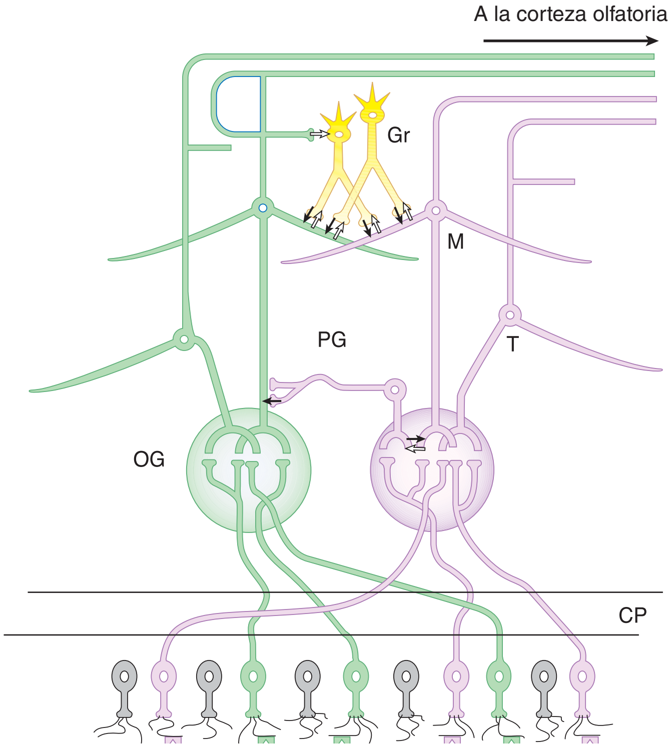


FIGURA 11-2 Circuitos nerviosos básicos en el bulbo olfatorio. Las células receptoras olfatorias, que tienen un tipo de receptor de olores establecen proyecciones con un glomérulo olfatorio (OG), en tanto que las células receptoras olfatorias con otro tipo de receptor establecen proyecciones a un glomérulo olfatorio diferente. Las flechas negras indican la inhibición por medio de la liberación de GABA y las flechas blancas significan conexiones excitadoras a través de la liberación de glutamato. CP, lámina cribosa; Gr, célula granulosa; M, célula mitral, PG, célula periglomerular; T, célula en penacho. (Con autorización de Mori K, et al: The olfactory bulb: coding and processing of odor molecular information. Science 1999;286(5440);711-715.)

CORTEZA OLFATORIA

Las células en penacho son más pequeñas que las mitrales y tienen axones más delgados, pero son semejantes desde el punto de vista funcional. Los axones de las células mitrales y en penacho pasan en sentido posterior a través de la **estría olfatoria lateral** para terminar en las dendritas apicales de las neuronas piramidales en cinco regiones de la **corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior**, **tubérculo olfatorio**, **corteza piriforme**, **amígdala** y **corteza entorrinal** (fig.

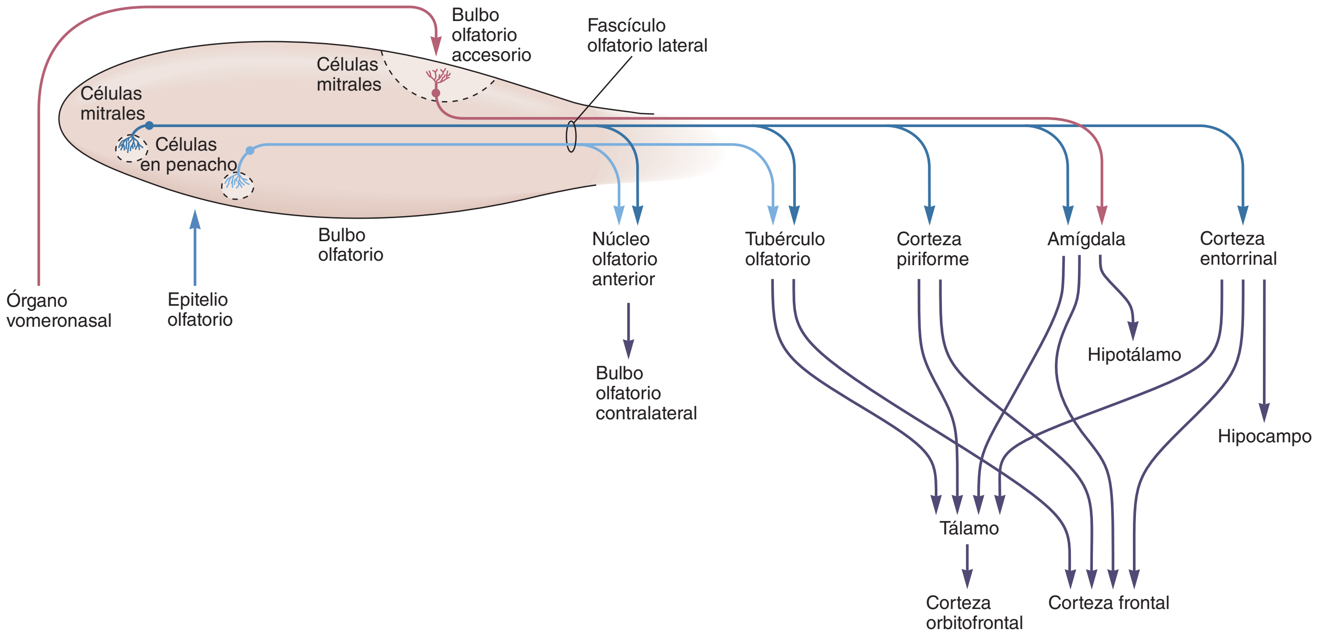


FIGURA 11-3 Esquema de la vía olfatoria. La información es transmitida desde el bulbo olfatorio por medio de axones de las neuronas mitrales y de relevo "en penacho" en la vía olfatoria lateral. Las células mitrales establecen proyecciones con cinco regiones de la corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme y partes de la amígdala y la corteza entorrinal. Las células en penacho establecen proyecciones con el núcleo olfatorio anterior del tubérculo olfatorio; las células mitrales en el bulbo accesorio establecen conexiones sólo con la amígdala. La discriminación consciente de los olores depende de la neocorteza (cortezas orbitofrontal y frontal). Los aspectos emotivos de la olfacción son producto de las proyecciones límbicas (amígdala e hipotálamo). (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

11-3). A partir de estas regiones la información viaja directamente hasta la corteza frontal o por medio del tálamo, a la corteza orbitofrontal. La discriminación consciente de los olores depende de la vía que llega a la corteza orbitofrontal, y la activación de tal vía por lo común es más intensa en el lado derecho que en el izquierdo; de este modo, la representación cortical del olfato es asimétrica. Es probable que la vía que llega a la amígdala participe en las respuestas emocionales a estímulos olfatorios, y la que llega a la corteza entorrinal se refiera de los "recuerdos" olfatorios.

En los roedores y otros mamíferos la cavidad nasal contiene otra zona de epitelio olfatorio, que está situada en el tabique nasal en un **órgano vomeronasal** desarrollado, que tiene como función percibir olores que actúan como **feromonas**. Las neuronas sensitivas vomeronasales establecen proyecciones con el **bulbo olfatorio accesorio** (fig. 11-3), y de ese punto siguen a la amígdala y al hipotálamo, que intervienen en la conducta reproductiva y de consumo de alimentos. Los estímulos de entrada vomeronasales tienen enorme importancia en las funciones mencionadas. Un ejemplo sería el bloqueo del embarazo en ratones; las feromonas del macho de una subespecie diferente impiden el embarazo en el caso de que hubiera apareamiento con él, pero el bloqueo no aparece en caso del apareamiento con un ratón de la misma subespecie. El órgano vomeronasal tiene unos 100 receptores acoplados a la proteína G, cuya estructura es diferente de la del resto del epitelio olfatorio.

Dicho órgano no se desarrolla bien en los seres humanos, pero en una concavidad del tercio anterior del tabique nasal aparece una zona anatómicamente separada y con peculiaridades bioquímicas de epitelio olfatorio, que al parecer constituye una estructura homóloga. Hay datos de la existencia de feromonas en seres humanos y una relación íntima entre el olfato y la función sexual. Es posible que la propaganda de perfumes aproveche tal característica. Se dice que el sentido del olfato es más agudo en mujeres que en varones, y éste aumenta en la fecha de ovulación. El olfato y en menor medida, el gusto, tienen la capacidad propia de desencadenar recuerdos antiguos y a largo plazo, hecho aprovechado por novelistas y documentado por los psicólogos experimentales.

RECEPTORES DE OLORES Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

El aparato olfatorio ha recibido enorme atención en años recientes por el dilema biológico desconcertante, de la forma en que un sencillo órgano sensitivo como el epitelio olfatorio y su representación encefálica que al parecer no tiene una gran complejidad, median la discriminación de más de 10 000 olores diferentes. Parte de la solución a tal dilema reside en el hecho de que existen innumerables receptores de diferentes olores.

Se sabe que existen unos 500 genes olfatorios funcionales en los humanos, que comprenden en promedio, 2% del genoma humano. Las secuencias de aminoácidos de los receptores de olores son muy diversas, pero todos ellos son **receptores acoplados a proteína G** (GPCR, *G protein coupled receptors*). Cuando una molécula odorífera se une a su receptor se disocian las subunidades de la proteína G (α, β, y γ) (fig. 11-4). La subunidad α activa la adenilato ciclasa para catalizar la producción de cAMP que actúa como segundo mensajero para abrir conductos catiónicos e incrementar la permeabilidad a Na^+, K^+ y Ca^{2+}. El efecto neto lo constituye una corriente de calcio dirigida al interior, que genera el **potencial de receptor graduado**;

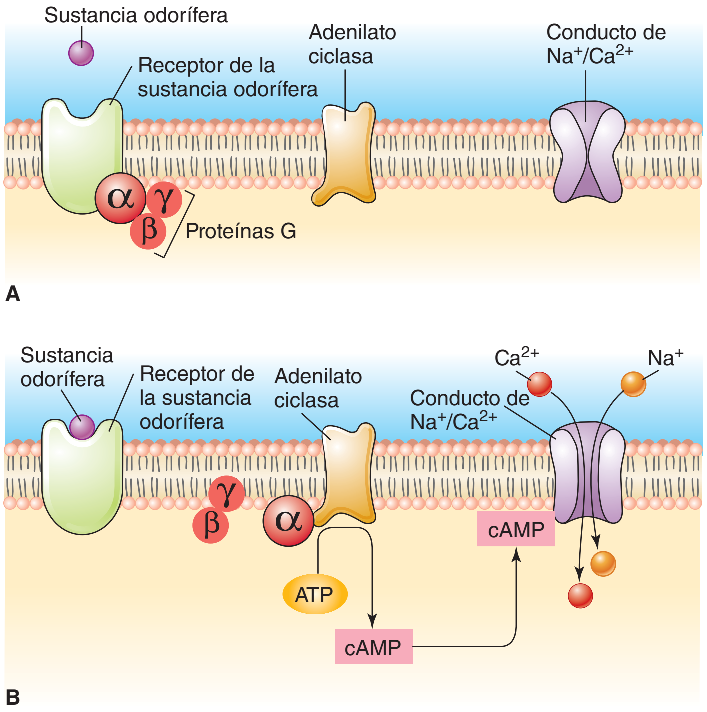


FIGURA 11-4 Transducción de señales en un receptor de olores. A) Los receptores olfatorios son ejemplo de receptores acoplados a proteína G; es decir, están vinculados con tres subunidades de la proteína G (α, β y γ). **B)** Cuando una sustancia odorífera se une a los receptores, se disocian las subunidades. La subunidad α de las proteínas G activa la adenilato ciclasa, para catalizar la producción de cAMP y esta última actúa como segundo mensajero para abrir los conductos catiónicos. La penetración de sodio y calcio ocasiona despolarización. (Con autorización de Fox SI: *Human Physiology*, McGraw-Hill, 2008.)

dicho potencial abre los conductos de cloruro activados por calcio y despolariza aún más la célula, por los mayores niveles de cloruro intracelulares en las neuronas olfatorias sensitivas. En caso de que el estímulo sea lo suficientemente intenso para que rebase el umbral del potencial receptor, se desencadena un potencial de acción en el **nervio olfatorio** (primer par craneal).

La segunda parte de la solución del dilema de la forma en que se detectan 10 000 olores diferentes reside en la organización nerviosa de la vía olfatoria. Existen millones de neuronas sensitivas olfatorias, pero cada una expresa sólo uno de los 500 genes olfatorios. Cada neurona envía proyecciones a uno o dos glomérulos (fig. 11-2), y así se tiene un mapa bidimensional peculiar del bulbo olfatorio que es único de ese solo olor. Las células mitrales con sus glomérulos establecen proyecciones en partes diferentes de la corteza olfatoria.

Los glomérulos olfatorios muestran inhibición lateral mediada por las células periglomerulares y las granulosas; ello “afina” y enfoca las señales olfatorias. Además, el potencial de campo extracelular de cada glomérulo oscila, y las células granulosas al parecer regulan la frecuencia de la oscilación. Se desconoce la función exacta de este último fenómeno, pero probablemente también es útil para “enfocar” las señales olfatorias que llegan a la corteza cerebral.

UMBRAL DE DETECCIÓN DE OLORES

Las moléculas que emiten olores (**odoríferas**) por lo regular son pequeñas y contienen de 3 a 20 átomos de carbono; las moléculas con el mismo número de átomos pero con configuraciones estructurales distintas generan olores diferentes. Entre las características de las sustancias con olores intensos se encuentran un contenido relativamente grande de agua y su liposolubilidad. En el **Recuadro clínico 11-1** se describen algunas anomalías frecuentes en la detección de olores.

Los **umbrales de detección de olores** son las concentraciones mínimas de una sustancia química que es posible detectar. La enorme diversidad de umbrales ilustra la extraordinaria sensibilidad de los receptores odoríferos. Ejemplos de sustancias detectadas en concentraciones pequeñísimas son el ácido sulfhídrico (0.0005 partes por millón, ppm); el ácido acético (0.016 ppm), el queroseno (0.1 ppm) y la gasolina (0.3 ppm). En el otro extremo del espectro, algunas sustancias tóxicas son inodoras; tienen umbrales de detección odorífera mayores que las concentraciones letales. Ejemplo de tales sustancias sería el bióxido de carbono el cual se detecta a razón de 74 000 ppm, pero es letal al nivel de 50 000 ppm. No todos los individuos tienen el mismo umbral de detección para un odorífero particular. Una persona puede detectar e identificar un odorífero en una concentración particular, en tanto que otra apenas si lo percibe.

La discriminación olfatoria es extraordinaria. Por otra parte, es pequeña la identificación de diferencias en la intensidad de cualquier olor en particular. Es necesario cambiar en promedio, 30% la concentración de la sustancia odorífera, para detectar la diferencia. En el umbral de discriminación visual similar, ello equivaldría a un cambio de 1% en la intensidad de la luz. La dirección de la cual proviene un olor suele estar indicada por una mínima diferencia en el lapso en que llegan las moléculas odoríferas a las dos fosas nasales.

RECUADRO CLÍNICO 11-1

Anomalías en la detección de olores

La **anosmia** (incapacidad de percibir olores) y la **hiposmia** o **hipestesia** (disminución de la sensibilidad olfatoria) pueden ser consecuencia de congestión nasal sencilla o de pólipos nasales. También puede ser un signo de trastornos más graves como daño de los nervios olfatorios a causa de fracturas de la lámina cribosa o traumatismo craneoencefálico, tumores como neuroblastomas o meningiomas e infecciones de vías respiratorias (p. ej., abscesos). La **anosmia congénita** es un cuadro raro en que la persona nace sin la capacidad de percibir olores. El uso duradero de descongestivos nasales también puede causar anosmia, y en sujetos con enfermedad de Alzheimer suele detectarse daño de los nervios olfatorios. En Estados Unidos, según datos de los *National Institutes of Health*, 1 a 2% de la población estadounidense menor de 65 años presenta pérdida importante del olfato. Sin embargo, el envejecimiento se acompaña de anormalidades en la percepción de olores; la mitad de las personas entre 65 y 80 años y >75% de aquellas con más de 80 años tienen una menor capacidad para identificar olores. Ante la relación muy cercana entre el gusto y el olfato, la anosmia se acompaña de disminución de la sensibilidad gustativa (**hipogeusia**). La anosmia suele ser permanente en los casos de daño del nervio olfatorio u otros elementos nerviosos en la vía olfatoria. Además de la incapacidad de disfrutar aromas agradables y toda la gama de sabores, los sujetos con anosmia están en peligro, porque no detectan olores de sustancias peligrosas como la fuga de gas butano, incendios y alimentos descompuestos. La **hiperosmia** (mayor sensibilidad olfativa) es menos frecuente que la hiposmia, pero las embarazadas por lo común se vuelven demasiado sensibles a algunos olores. La **disosmia (**distorsión del sentido del olfato) puede ser causada por entidades como infecciones de senos paranasales, daño parcial de los nervios olfatorios y mala higiene bucal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muy a menudo la anosmia es un trastorno temporal por alguna sinusitis o algún resfriado común, pero puede ser permanente si es causada por pólipos nasales o traumatismos. Pueden administrarse **antibióticos** para disminuir la inflamación causada por los pólipos y mejorar la capacidad del olfato. En algunos casos se realiza cirugía para extirpar los pólipos. Se ha demostrado que los **corticoesteroides** tópicos son eficaces para revertir la hiposmia o anosmia causada por enfermedades nasales y de senos paranasales.

PROTEÍNAS QUE SE UNEN A SUSTANCIAS ODORÍFERAS

El epitelio olfatorio contiene una o más **proteínas que se unen a sustancias odoríferas** (**OBP**, *odorant-binding proteins*), producidas por las células sustentaculares y liberadas en el espacio extracelular. Se ha aislado una OBP de 18 kDa que es propia de la cavidad nasal y probablemente existen otras proteínas similares. Dicha proteína muestra notable homología con otras del cuerpo identificadas como portadoras de pequeñas moléculas lipófilas. En el caso del gusto al parecer existe una proteína de unión similar; dichas OBP pueden actuar en varias formas. En la primera, concentran las sustancias odoríferas y las transfieren a los receptores; en la segunda, pueden "dividir los ligandos hidrófobos" que cursan por el aire y llevarlos a la fase acuosa. En tercer lugar, pueden secuestrar las sustancias odoríferas y alejarlas del sitio de reconocimiento de olores para permitir así la "eliminación" de olores.

ADAPTACIÓN

Un hecho muy conocido es que si la persona está expuesta continuamente a un olor muy desagradable, disminuye su percepción del mismo y al final desaparece; este fenómeno en ocasiones beneficioso proviene de la **adaptación** relativamente rápida o de la **desensibilización** que se produce en el aparato olfatorio. La adaptación en dicho aparato acaece en varias etapas. La primera puede ser mediada por la proteína que se une a calcio (calcio/calmodulina), que se liga a la proteína de los conductos del receptor para disminuir su afinidad por los nucleótidos cíclicos. La siguiente fase se ha denominado adaptación a corto plazo, que se produce en respuesta al cAMP y que incluye una vía de retroalimentación en que participan la proteína cinasa II que depende de calcio/calmodulina y que actúa en la adenilil ciclasa. La fase siguiente ha sido llamada adaptación a largo plazo, que incluye la activación de la guanilato ciclasa y la producción de cGMP. También contribuye a la adaptación a largo plazo el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} para restaurar el equilibrio iónico.

GUSTO

BULBOS GUSTATIVOS

El órgano del gusto (sensitivo especializado) está constituido por unos 10 000 **bulbos gustativos** que son corpúsculos ovoides que miden 50 a 70 μm. Se conocen cuatro tipos de células morfológicamente diferentes dentro de cada bulbo gustativo: **basales**, **oscuras**, **claras**, e **intermedias** (fig. 11-5); las últimas tres células se denominan **tipos I**, **II** y **III del gusto**. Son neuronas sensitivas que reaccionan a estímulos del gusto o **gustativos**. Cada bulbo gustativo tiene 50 a 100 células y los tres tipos celulares pudieran representar fases de diferenciación de las células del sentido del gusto, en desarrollo, y las células claras serían las más maduras. Como otra posibilidad, cada tipo celular pudiera representar diferentes líneas celulares. Los extremos apicales de las células del gusto poseen **microvellosidades** que envían proyecciones al poro gustativo, pequeño orificio en la superficie dorsal de la lengua, en que las células gustativas están expuestas al contenido de la boca. Cada bulbo gustativo recibe unas 50 fibras nerviosas; por lo contrario, cada fibra nerviosa recibe impulsos de cinco bulbos, en promedio. Las células basales provienen de las células epiteliales que rodean al bulbo gustativo. Se diferencian en nuevas células; las antiguas son sustituidas en forma

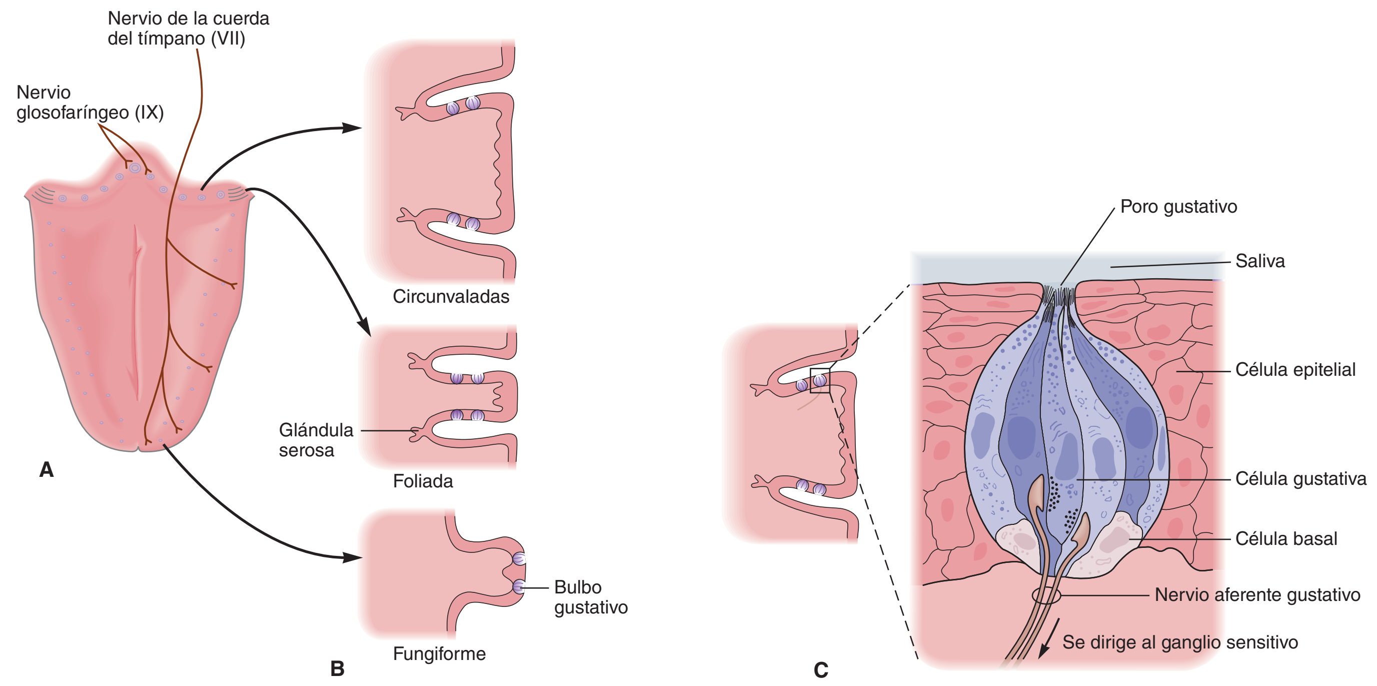


FIGURA 11-5 Bulbos gustativos situados en las papilas de la lengua de humanos. A) Los bulbos gustativos en los dos tercios anteriores de la lengua están inervados por la cuerda del tímpano que es parte del nervio facial; los que están en el tercio posterior de la lengua reciben fibras de la rama lingual del nervio glosofaríngeo. **B)** Los tres tipos principales de papilas (circunvalada, foliada y fungiforme) están en zonas específicas de la lengua. **C)** Los bulbos del gusto están compuestos de células madre basales y tres tipos de células homónimas (oscuras, claras e intermedias). Las células del gusto se extienden desde la base del bulbo gustativo hasta el poro, en donde las microvellosidades entran en contacto con sustancias sápidas disueltas en la saliva y el moco. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

continua, y su vida media es de unos 10 días. Si se secciona el nervio sensitivo, los bulbos en el que se distribuye se degeneran y al final desaparecen.

En los seres humanos, los bulbos gustativos se encuentran en la mucosa de la epiglotis, el paladar blando y la faringe así como en las paredes de **papilas de la lengua** (fig. 11-5). Las **papilas fungiformes** son estructuras redondeadas cuyo número aumenta cerca de la punta de la lengua. Las **papilas circunvaladas** son órganos notables dispuestos en V en el dorso de la lengua; las **papilas foliadas** están en el borde posterior de la lengua. Cada papila fungiforme tiene, en promedio, cinco bulbos del gusto situados de manera predominante en la porción superior de la papila, en tanto que cada papila circunvalada o foliada contiene incluso 100 bulbos del gusto situados más bien en los lados de las papilas. Las **glándulas de von Ebner** (llamadas también **glándulas gustativas** o **serosas**) secretan saliva en la hendidura que rodea las papilas circunvaladas y foliadas. Las secreciones de las glándulas mencionadas posiblemente limpien la boca y preparen a los receptores gustativos para recibir nuevos estímulos. Investigaciones recientes también sugieren que las papilas circunvaladas y las glándulas de von Ebner forman un complejo funcional que es importante en la detección real del sabor, por las enzimas secretadas por la glándula.

VÍAS DEL GUSTO

Las fibras sensitivas que provienen de los bulbos del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua transcurren en la **cuerda del tímpano del nervio facial** y las que provienen del tercio posterior de la lengua llegan al tronco encefálico por medio del **nervio glosofaríngeo** (fig. 11-6). Las fibras de otras áreas extralinguales (como la faringe) llegan al tronco encefálico por medio del nervio neumogástrico o vago. En cada lado, las fibras gustativas mielínicas pero de conducción relativamente lenta que constituyen los tres nervios comentados, se unen en la porción gustativa del **núcleo del fascículo solitario** (**NTS**, *nucleus of the tractus solitarius*) en el bulbo raquídeo (fig. 11-6). A partir de dicho núcleo, los axones de neuronas de segundo orden ascienden en el menisco medial ipsolateral y establecen proyecciones directas al **núcleo posteromedial** (**ventral**) **del tálamo**. Desde el tálamo, los axones de las neuronas de tercer orden pasan a otras que están en la **ínsula anterior** y el opérculo frontal de la corteza cerebral ipsolateral. La región mencionada se encuentra en sentido rostral al área "facial" de la circunvolución poscentral, que es probablemente la zona que media la percepción consciente del gusto y la discriminación gustativa.

MODALIDADES DEL GUSTO, RECEPTORES Y TRANSDUCCIÓN

Los seres humanos tienen cinco modalidades gustativas básicas perfectamente establecidas: **dulce**, **agrio**, **amargo**, **salado** y **umami**. El "sabor" umami se agregó a los cuatro sabores clásicos en fecha reciente, pero se sabía de su existencia desde hace unos 100 años. Se confirmó que se trataba de otra modalidad gustativa porque se identificó su receptor. Es activado en particular por el glutamato monosódico (MSG, *monosodium glutamate*) que se utiliza ampliamente en la culinaria asiática. El sabor es agradable y dulzón, pero difiere del

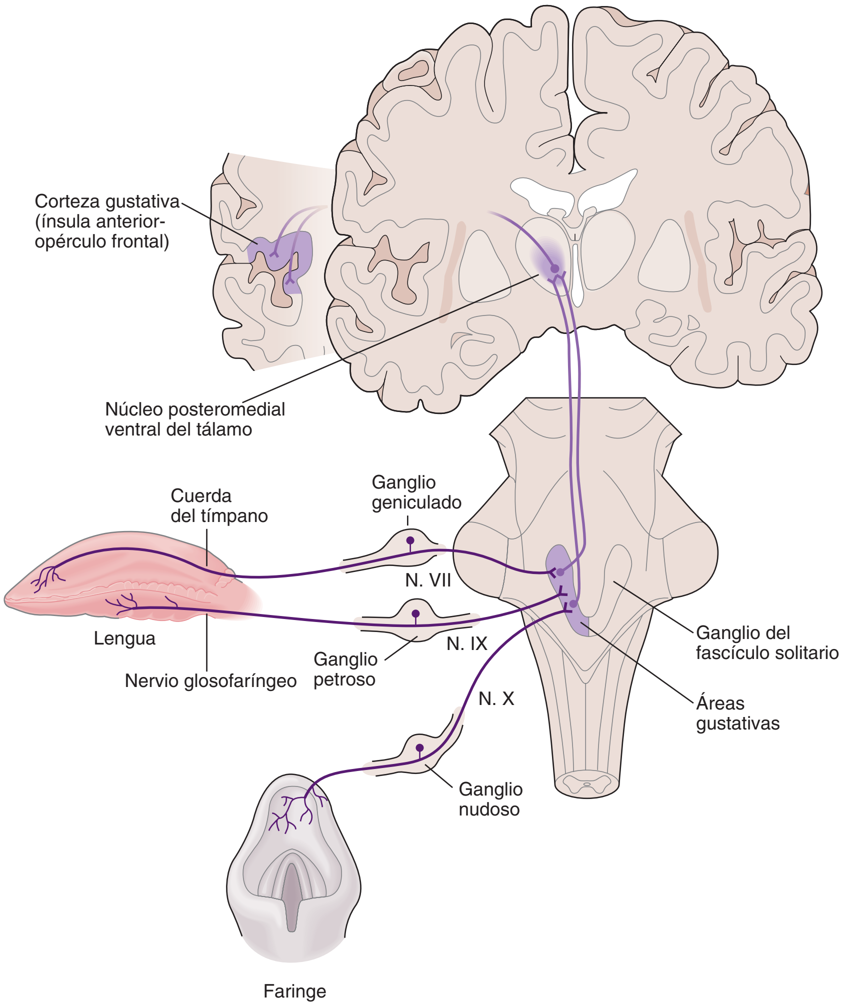


FIGURA 11-6 Esquema de las vías del gusto. Las señales que provienen de los bulbos gustativos cruzan por medios diferentes hasta las zonas gustativas del núcleo del fascículo solitario donde transmiten información al tálamo; este último establece proyecciones con la corteza gustativa. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

sabor dulce habitual. Por años se pensó que la superficie de la lengua tenía áreas especiales que correspondían a cada una de las cuatro sensaciones básicas. Ahora se sabe que todas las sustancias gustativas se perciben en otras partes de la lengua y estructuras vecinas. Nervios aferentes que van al NTS contienen fibras de todos los tipos de receptores gustativos sin ninguna localización nítida de los tipos.

En la **figura 11-7** se señala un esquema de los supuestos receptores de las cinco modalidades del gusto; incluye los dos tipos principales de receptores: los **conductos controlados por ligandos** (receptores ionotrópicos) y los GPCR (metabotrópicos). Los sabores salado y agrio se perciben por la activación de los receptores ionotrópicos. Los sabores agrio, amargo y umami son percibidos por activación de los receptores metabotrópicos. Muchos GPCR en el genoma humano son receptores gustativos (familias T1R y T2R). En algunos casos los receptores mencionados se acoplan a la proteína G heterotrimérica, **gustducina**, misma que disminuye el nivel de cAMP y aumenta la formación de fosfato de inositol (IP_3), lo cual puede ocasionar despolarización.

El sabor salado es generado por el cloruro de sodio y los mecanismos sensibles a él son mediados por un conducto selectivo de sodio conocido como **ENaC**, que es el conducto epitelial de sodio sensible a amilorida. La penetración del sodio en los receptores de lo salado despolariza la membrana y genera el potencial del receptor. En los seres humanos, la sensibilidad a la amilorida propia del sabor salado es menos intensa que en algunas especies, lo cual sugiere que hay más mecanismos que activen los receptores sensibles a lo salado.

El sabor agrio (ácido) es percibido con la intervención de protones (hidrogeniones). El ENaC permite la penetración de protones y puede contribuir a la percepción del sabor agrio. Los hidrogeniones también se unen al conducto sensible al potasio y lo bloquean. La disminución de la permeabilidad a este último ion despolariza la membrana. Asimismo, **HCN**, un conducto catiónico regulado por nucleótidos cíclicos y activado por hiperpolarización, y otros mecanismos, puede contribuir a la transducción de lo agrio.

Las sustancias con sabor dulce actúan a través de la gustducina, proteína G. La familia T1R3 de GPCR se expresa en casi 20% de las células gustativas, y de ellas algunas también expresan gustducina. Los azúcares tienen sabor dulce y también lo tienen compuestos como la sacarina que posee una estructura totalmente diferente. Los azúcares naturales como la sacarosa y los edulcorantes sintéticos

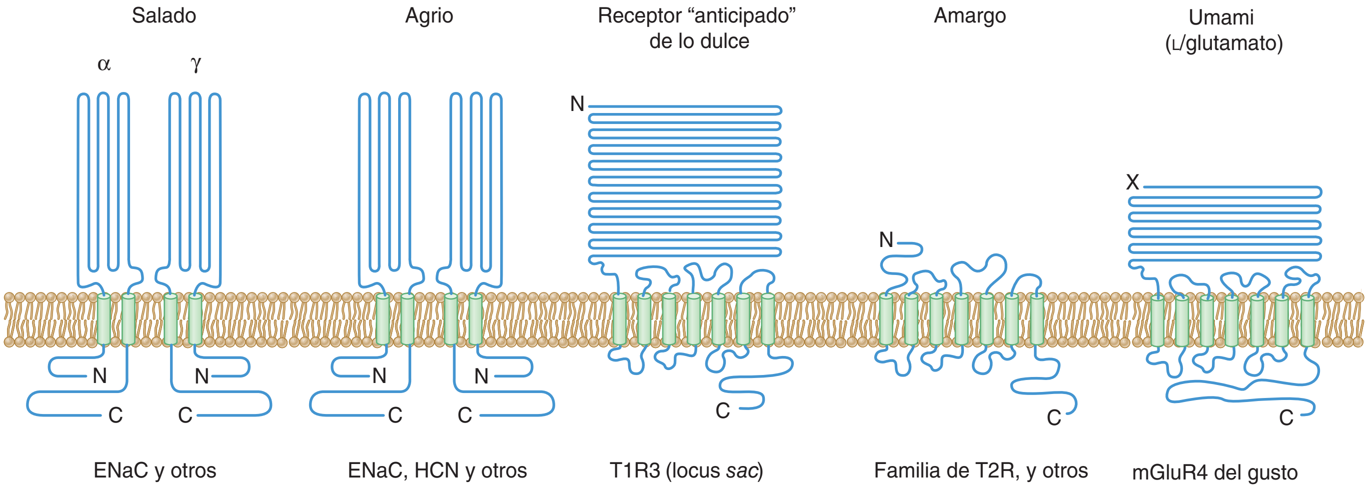


FIGURA 11-7 Transducción de señales en los receptores gustativos. La función gustativa sensible a lo salado es mediada por el canal selectivo de sodio (ENaC); el sabor agrio es mediado por hidrogeniones permeables, por medio de ENaC; el sabor dulce puede depender de la familia T1R3 de receptores que se acoplan a la proteína G llamada gustducina; el sabor amargo es mediado por la familia T2R de receptores acoplados a proteína G; el sabor umami es mediado por glutamato que actúa en el receptor metabotrópico mGluR4. (Con autorización de Lindemann B: Receptors and transduction in taste. Nature 2001:413(6852);219-225.)

pueden actuar en la gustducina por medio de receptores diferentes. Los receptores que reaccionan a lo dulce actúan a través de nucléotidos cíclicos del metabolismo del fosfato de inositol.

El sabor amargo es generado por compuestos sin relación alguna. Muchos de ellos son tóxicos y el sabor característico constituye un “recordatorio” para no ingerirlos. Algunos compuestos amargos se unen a conductos selectivos de potasio y los bloquean. Muchos GPCR (T2R) que interactúan con la gustducina son estimulados por sustancias amargas como la estricnina. Otros compuestos amargos son permeables a la membrana y en su detección posiblemente no intervengan las proteínas G; un ejemplo sería la quinina.

El sabor umami depende de la activación del receptor metabotrópico truncado del glutamato, **mGluR4** en los bulbos gustativos. No hay certeza de la forma en que la activación del receptor ocasiona despolarización. El glutamato en los alimentos también puede activar los receptores ionotrópicos del glutamato para que despolaricen a los receptores de umami.

UMBRAL DEL GUSTO Y DISCRIMINACIÓN DE INTENSIDAD

La capacidad de los seres humanos para discriminar diferencias en la intensidad de los sabores, a semejanza de la discriminación de intensidades por el olfato, es relativamente pequeña y burda. Es necesario un cambio de 30% en la concentración de la sustancia por catar, para detectar una diferencia de intensidad. El **umbral del gusto** denota la concentración mínima en que se percibe una sustancia. Las concentraciones umbrales de sustancias a las cuales reaccionan los bulbos gustativos varían con la sustancia particular (**cuadro 11-1**). Las sustancias amargas tienden a mostrar el umbral más bajo. Algunas sustancias tóxicas como la estricnina tienen un sabor amargo, en concentraciones pequeñísimas, lo que evita la ingestión accidental de la misma, que origina convulsiones letales.

Se ha clonado una proteína que se une a las moléculas generadoras del gusto; es producida por la glándula de von Ebner y secreta moco al interior de la hendidura alrededor de las papilas circunvaladas (fig. 11-5) y probablemente tiene una función concentradora y de transporte similar a la de OBP descrita para el olfato. En el **Recuadro clínico 11-2** se describen algunas anomalías frecuentes en la detección de sabores.

El gusto presenta el fenómeno “de posreacción” y fenómenos de contraste, similares en alguna forma a las imágenes visuales residuales y los contrastes. Algunos de ellos son “artefactos” químicos, pero otros pueden ser fenómenos realmente centrales (del encéfalo). En una planta se ha identificado una proteína modificadora del gusto, la **miraculina**, que al aplicarla en la lengua hace que la proteína cambie el sabor ácido por dulce.

Los animales, incluidos los seres humanos, tienen aversiones particularmente intensas a alimentos nuevos si después de consumirlos “se sienten mal”. La utilidad de tales aversiones en la supervivencia se manifiesta en situaciones en que se evita la ingestión de tóxicos.

CUADRO 11-1 Umbrales de algunos sabores

Sustancia	Sabor	Concentración umbral (μmol/L)
Ácido clorhídrico	Agrio	100
Cloruro de sodio	Salado	2 000
Clorhidrato de estricnina	Amargo	1.6
Glucosa	Dulce	80 000
Sacarosa	Dulce	10 000
Sacarina	Dulce	23

RECUADRO CLÍNICO 11-2

Anomalías en la detección de sabores

La **ageusia** (desaparición del sentido del gusto) y la **hipogeusia** (menor sensibilidad del gusto) pueden provenir del daño de los nervios lingual y glosofaríngeo. También ocasionan trastornos de la sensibilidad del gusto entidades neurológicas tales como schwannoma vestibular, parálisis de Bell, disautonomía familiar, y la esclerosis múltiple, así como algunas infecciones (como meningoencefalopatía ameboide primaria), y la mala higiene bucal. La ageusia puede ser un efecto adverso de algunos fármacos que incluyen cisplatino y captopril o deficiencias de vitamina B_3 o de zinc. El envejecimiento y el abuso del tabaco contribuyen también a la disminución del sentido del gusto.

La **disgeusia** o **parageusia** (percepción desagradable del sabor) incluye un sabor metálico, salado o rancio. En muchos casos es un problema temporal. Los factores que contribuyen a la ageusia y la hipogeusia, también originan anomalías del sentido del gusto. Tales trastornos también aparecen en situaciones en que se alteran las concentraciones de **serotonina** (**5-HT**) y **noradrenalina** (**NE**) (p. ej., en la ansiedad o depresión); esto denota que los neuromoduladores mencionados contribuyen al establecimiento de los **umbrales del gusto**. La administración de un **inhibidor de la recaptación de 5-HT**, aminora la sensibilidad a la sacarosa (sabor dulce) y a la quinina (sabor amargo). A diferencia de ello, la administración de un inhibidor de la **recaptación de NE** aminora los umbrales de los sabores amargo y agrio. En promedio, 25% de la población tiene una mayor sensibilidad a los sabores, en particular a los amargos. Esta población recibe el nombre de **supercatadores** y ello podría depender de la presencia de un mayor número de papilas fungiformes en su lengua.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La mejoría de la higiene bucal y los complementos a base de zinc en la alimentación corrigen a veces la incapacidad de percibir sabores en algunas personas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas del sentido del olfato, las células sustentaculares y las células madre basales están situadas en el epitelio olfatorio dentro de la zona superior de la cavidad nasal.
- Los cilios situados en el "ensanchamiento" dendrítico de la neurona olfatoria contienen receptores de olores, que están acoplados a proteínas G. Los axones de las neuronas mencionadas establecen contacto con las dendritas de células mitrales y en penacho en los bulbos olfatorios para formar los glomérulos olfatorios.
- Los estímulos que provienen del bulbo olfatorio cursan por las estrías olfatorias laterales directamente hasta la corteza olfatoria, que incluye el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal.
- Los bulbos gustativos son órganos especializados de los sentidos para percibir el sabor (gusto) y están dentro de células progenitoras basales y tres tipos de células gustativas (oscuras, claras e intermedias). Los tres tipos de células gustativas pueden representar fases diversas de diferenciación de células gustativas en fase de desarrollo, en que las células claras sean las más maduras. Los bulbos gustativos están en la mucosa de la epiglotis, el paladar blando y la faringe, y en las paredes de las papilas de la lengua.
- Existen receptores gustativos de lo dulce, agrio, amargo, salado y umami. Los mecanismos de transducción de señales incluyen el paso por conductos iónicos, unión de conductos iónicos y bloqueo de los mismos y GPCR que requiere de sistemas de segundo mensajero.
- Las fibras aferentes desde los bulbos gustativos en la lengua cursan por el séptimo, noveno y décimo pares craneales para establecer sinapsis en el núcleo del fascículo solitario. A partir de él, los axones ascienden a través del lemnisco medial ipsolateral hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo y de ahí a la ínsula anterior y el opérculo frontal en la corteza cerebral ipsolateral.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione cuál es la mejor respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Se hizo el diagnóstico de anosmia congénita en un varón de corta edad, trastorno poco común en que la persona nace sin el sentido del olfato. Los receptores de olores están:
   A) situados en el bulbo olfatorio.
   B) situados en las dendritas de las células mitrales y en penacho.
   C) situados en neuronas que establecen proyecciones directas a la corteza olfatoria.
   D) situados en neuronas en el epitelio olfatorio que establecen proyecciones a las células mitrales y de ahí directamente a la corteza olfatoria.
   E) situados en las células sustentaculares que establecen proyecciones con el bulbo olfatorio.
2. Se hizo el diagnóstico de esclerosis múltiple a una mujer de 37 años. Una de las posibles consecuencias del problema es la disminución del gusto. Los receptores gustativos:
   A) para lo dulce, lo agrio, lo amargo, lo salado y el umami están separados espacialmente en la superficie de la lengua.
   B) son sinónimos de los bulbos o botones gustativos.
   C) constituyen un tipo de quimiorreceptor.
   D) reciben fibras de aferentes de los nervios facial, trigémino y glosofaríngeo.
   E) todas las afirmaciones anteriores.
3. De las aseveraciones siguientes: ¿cuál *no* incrementa la capacidad de discriminar entre muchos olores diferentes?
   A) Muchos receptores diferentes.
   B) El perfil de los receptores olfatorios activados por un olor particular.
   C) Las proyecciones de diferentes axones de células mitrales a zonas distintas del cerebro.
   D) El elevado contenido de arrestina β en las neuronas olfatorias.
   E) El "olfateo".
4. Un varón de 10 años, como consecuencia de un accidente automovilístico, presentó daño del cerebro que abarcó la corteza periamigdaloide, piriforme y entorrinal. De los siguientes déficit sensitivos: ¿cuál es el que tendrá mayor posibilidad de existir?
   A) Perturbaciones visuales.
   B) Hiperosmia.
   C) Problemas auditivos.
   D) Anomalías del gusto y el olfato.
   E) Ningún déficit sensitivo mayor.

5. De los planteamientos pares siguientes: ¿cuál tiene la mitad *incorrecta*?
   A) ENaC: sabor agrio.
   B) Gustducina: sabor amargo.
   C) Familia T1R3 de GPCR: sabor dulce.
   D) Surco de Heschel: olfato.
   E) Glándulas de Ebner: agudeza del gusto.
6. Un varón de nueve años mostró episodios frecuentes de epistaxis incontrolables. Por recomendación del médico fue sometido a una operación para corregirle un problema del tabique nasal. Días después de la cirugía le indicó a su madre que no percibía el olor de los rollos de canela que ella horneaba. De los planteamientos siguientes: ¿cuál es verdadero respecto a la transmisión olfatoria?
   A) Una neurona sensitiva olfatoria expresa una variedad amplia de receptores odoríferos.
   B) La inhibición lateral dentro de los glomérulos olfatorios aminora la capacidad de discriminación de diferentes tipos de receptores odoríferos.
   C) La discriminación consciente de los olores depende de la vía que llega a la corteza orbitofrontal.
   D) El olfato guarda una relación muy cercana con el gusto porque los receptores de olores y de sabores utilizan las mismas vías centrales.
   E) Todas las afirmaciones anteriores.
7. Mujer de 31 años, fumadora, con grandes deficiencias en su higiene bucal durante muchos años de su vida. En los últimos años notó que disminuía su sensibilidad a sabores de algunos alimentos de los cuales derivaba placer al comerlos. De los planteamientos siguientes: ¿cuál *no* es verdadero en cuanto a la sensación del gusto?
   A) Las fibras del nervio sensitivo que provienen de los bulbos del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua cursan en la cuerda del tímpano que es parte del nervio facial.
   B) Las fibras nerviosas sensitivas que provienen de los bulbos gustativos en el tercio posterior de la lengua cursan en la rama petrosa del nervio glosofaríngeo.
   C) La vía a partir de los bulbos gustativos en la mitad izquierda de la lengua, en ambos lados, culmina en la corteza cerebral.
   D) Las células sustentaculares en los bulbos gustativos actúan como células madre que permiten la proliferación de nuevos bulbos gustativos.
   E) La vía a partir de los receptores gustativos incluye sinapsis en el núcleo del fascículo solitario en el tronco encefálico y el núcleo posteromedial ventral en el tálamo.
8. Mujer de 20 años en quien se hizo el diagnóstico de parálisis de Bell (daño del nervio facial). De los siguientes síntomas: ¿cuál presentará con mayor probabilidad?
   A) Pérdida del sentido del gusto.
   B) Fasciculaciones de la cara.
   C) Ptosis palpebral.
   D) Parálisis facial ipsolateral.
   E) Todos los planteamientos anteriores.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adler E, Melichar JK, Nutt DJ, et al: A novel family of mammalian taste receptors. Cell 2000;100:693.

Anholt RRH: Odor recognition and olfactory transduction: The new frontier. Chem Senses 1991;16:421.

Bachmanov AA, Beauchamp GK: Taste receptor genes. Annu Rev Nutrition 2007;27:389.

Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF: The molecular physiology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 2000;10:519.

Gold GH: Controversial issues in vertebrate olfactory transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:857.

Heath TP, Melichar JK, Nutt DJ, Donaldson LF. Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. J Neurosci 2006;26:12664.

Herness HM, Gilbertson TA: Cellular mechanisms of taste transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:873.

Kato A, Touhara K. Mammalian olfactory receptors: pharmacology, G protein coupling and desensitization. Cell Mol Life Sci 2009;66:3743.

Lindemann B: Receptors and transduction in taste. Nature 2001;413:219.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nature Rev Neurosci 2004;5:263.

Reisert J, Restrepo D: Molecular tuning of odorant receptors and its implication for odor signal processing. Chem Senses 2009;34:535.

Ronnett GV, Moon C: G proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 2002;64:189.

Shepherd GM, Singer MS, Greer CA: Olfactory receptors: A large gene family with broad affinities and multiple functions (Review). Neuroscientist 1996;2:262.

Stern P, Marks J (editors): Making sense of scents. Science 1999;286:703

Control reflejo y voluntario de la postura y el movimiento

CAPÍTULO 12

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los elementos del reflejo miotático y de qué manera la actividad de las neuronas motoras γ modifican la respuesta al estiramiento muscular.
- Describir la función de los órganos tendinosos de Golgi en el control del músculo estriado.
- Describir los elementos del reflejo de retirada.
- Definir el choque raquídeo y describir los cambios iniciales y a largo plazo en los reflejos raquídeos que se presentan tras la transección de la médula espinal.
- Describir de qué manera se planifican y se llevan a cabo los movimientos diestros.
- Comparar la organización de las vías centrales que intervienen en el control de los músculos axiles (postura) y distales (movimiento de precisión, movimientos motores finos).
- Definir la rigidez de descerebración y descorticación y explicar la causa y la importancia fisiológica de cada una de ellas.
- Identificar los componentes de los ganglios basales y las vías que los interconectan, junto con los neurotransmisores en cada vía.
- Explicar la fisiopatología y los síntomas de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.
- Analizar las funciones del cerebelo y las anomalías neurológicas que producen las enfermedades de esta porción del cerebro.

INTRODUCCIÓN

La actividad motriz somática depende en última instancia del patrón y la frecuencia de descarga de las neuronas motoras raquídeas y las neuronas homólogas en los núcleos motores de los pares craneales. Estas neuronas, las vías comunes finales al músculo estriado, son bombardeadas por impulsos desde una inmensa gama de vías descendentes, otras neuronas medulares y fibras aferentes periféricas. Algunos de dichos impulsos terminan directamente en una neurona motora α pero muchos ejercen sus efectos a través de interneuronas o a través de neuronas motoras γ que llegan a los husos musculares y regresan a la médula espinal a través de las fibras aferentes Ia. La actividad integrada de estos múltiples impulsos desde los niveles medular, bulbar, mesencefálico y cortical regula la postura del cuerpo y hace posible el movimiento coordinado.

Los impulsos que convergen en las neuronas motoras tienen tres funciones: desencadenan la actividad voluntaria, ajustan la postura del cuerpo para proporcionar un fondo estable al movimiento y coordinan la acción de los diversos músculos para que los movimientos sean suaves y precisos. Los patrones de actividad voluntaria se planifican dentro del cerebro y se emiten órdenes a los músculos, principalmente a través de los sistemas corticoespinal y corticobulbar. La postura se ajusta continuamente no sólo antes sino también durante el movimiento mediante la información transmitida en las vías descendentes del tronco del encéfalo y las fibras aferentes periféricas. El movimiento es suavizado y coordinado por las porciones internas e intermedias del cerebelo (espinocerebelo) y sus conexiones. Los ganglios basales y las porciones laterales del cerebelo (cerebrocerebelo) son parte de un circuito de retroalimentación hacia la corteza premotora y motora que se ocupa de la planificación y la organización del movimiento voluntario.

En este capítulo se abordan dos tipos de impulsos motores: reflejos (involuntarios) y voluntarios. Una subdivisión de la respuesta refleja comprende algunos movimientos rítmicos como son la deglución, la masticación, el rascado y la marcha, que en gran parte son involuntarios pero están sujetos al ajuste y control voluntarios.

PROPIEDADES GENERALES DE LOS REFLEJOS

La unidad básica de la actividad refleja integrada es el **arco reflejo**. Este arco consta de un órgano de los sentidos, una neurona aferente, una o más sinapsis dentro de una estación integradora central, una neurona eferente y un efector. Las neuronas aferentes entran a través de las raíces dorsales o los pares craneales y tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal o en los ganglios homólogos de los pares craneales. Las fibras eferentes salen a través de las raíces ventrales o los pares craneales motores correspondientes.

La actividad en el arco reflejo comienza en un receptor sensitivo con un **potencial de receptor** cuya magnitud es proporcional a la fuerza del estímulo (fig. 12-1). Esto genera potenciales de acción que obedecen a la ley de todo o nada en el nervio aferente, y el número de potenciales de acción es proporcional al tamaño del potencial de receptor. En el sistema nervioso central (SNC), las respuestas también son graduadas por lo que respecta a los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP, *excitatory postsynaptic potentials*) y los potenciales postsinápticos inhibidores (IPSP, *inhibitory postsynaptic potentials*) en las uniones sinápticas. Las respuestas de todo o nada (potenciales de acción) se generan en el nervio eferente. Cuando éstas llegan al órgano efector activan de nuevo una respuesta graduada. Si el órgano efector es músculo liso, las respuestas se suman para producir potenciales de acción en el músculo liso, pero si el órgano efector es el músculo estriado, la respuesta graduada es adecuada para producir potenciales de acción que desencadenan la contracción muscular. Las neuronas aferentes y las eferentes se conectan en el SNC, y la actividad en el arco reflejo es modificada por múltiples impulsos que convergen en las neuronas eferentes o en cualquier estación sináptica dentro del arco reflejo.

El estímulo que desencadena un reflejo por lo general es muy preciso. Este estímulo se denomina **estímulo adecuado** para el reflejo específico. Un reflejo drástico es el reflejo de rascadura del perro. Este reflejo medular es estimulado en forma adecuada por múltiples estímulos lineales táctiles como los que produce un insecto al arrastrarse por la piel. La respuesta es una rascadura enérgica de la zona estimulada. Si los múltiples estímulos táctiles están muy separados o no están alineados, el estímulo adecuado no se produce y no se presenta la rascadura. Las pulgas se arrastran, pero también saltan de un lugar a otro y este salto separa los estímulos táctiles de manera que no se produce un estímulo adecuado para el reflejo de rascadura.

La actividad refleja es estereotípica y específica por cuanto un estímulo específico desencadena una respuesta concreta. El hecho de que las respuestas reflejas sean estereotípicas no descarta la posibilidad de que sean modificadas por la experiencia. Los reflejos son adaptables y se pueden modificar para llevar a cabo tareas motrices y mantener el equilibrio. Los estímulos descendentes desde las regiones cerebrales superiores desempeñan una función importante en modular y adaptar los reflejos medulares.

Las **neuronas motoras** α que inervan las fibras extrafusarias en el músculo estriado son la parte eferente de muchos arcos reflejos. Todas las influencias neurales que afectan a la contracción muscular finalmente se canalizan a través de ellas hacia los músculos y por tanto se denominan **vía final común**. Múltiples impulsos convergen en las neuronas motoras α. De hecho, en la superficie de la neurona motora promedio y sus dendritas caben unos 10 000 botones sinápticos. Por lo menos cinco impulsos aferentes van desde el mismo segmento medular hasta una neurona motora medular característica. Además de éstos, hay impulsos excitadores e inhibidores, que por lo general hacen relevo por medio de las interneuronas, provenientes desde otros niveles de la médula espinal y múltiples haces descendentes largos desde el cerebro. Todas estas vías convergen y determinan la actividad en las vías finales comunes.

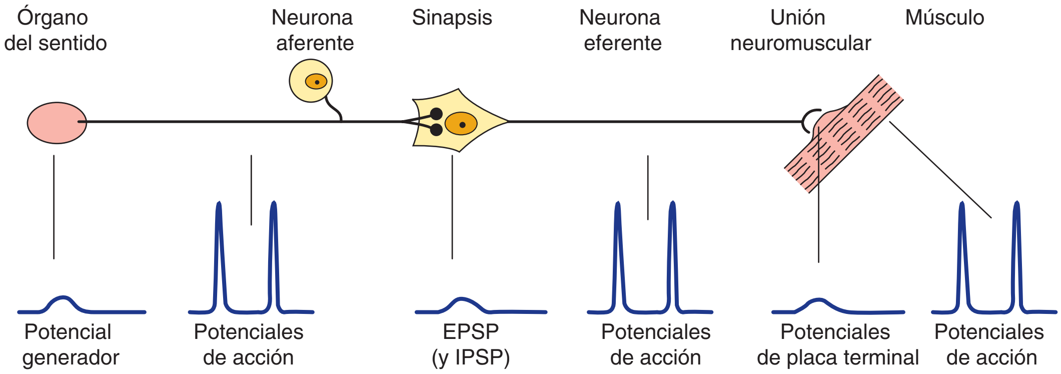


FIGURA 12-1 **El arco reflejo.** Observe que en el receptor y en el SNC ocurre una respuesta gradual que no se propaga y que es proporcional a la magnitud del estímulo. La respuesta en la unión neuromuscular también es gradual, aunque en condiciones normales siempre es tan considerable que produce una respuesta en el músculo estriado. Por otra parte, en las porciones del arco especializadas para la transmisión (fibras nerviosas aferentes y eferentes, membrana muscular), las respuestas son potenciales de acción que obedecen a la ley de todo o nada.

REFLEJOS MONOSINÁPTICOS: EL REFLEJO MIOTÁTICO

El reflejo más sencillo consta de una sola sinapsis entre las neuronas aferente y eferente y los reflejos que se presentan en ellas se llaman **reflejos monosinápticos**. Los arcos reflejos en los cuales las interneuronas están interpuestas entre las neuronas aferentes y eferentes se denominan **reflejos polisinápticos**. Un arco reflejo polisináptico puede contener desde dos hasta centenares de sinapsis.

Cuando se estira un músculo estriado con una inervación completa, se contrae. A esta respuesta se le llama **reflejo de estiramiento** o **reflejo miotático**. El estímulo que inicia este reflejo es el estiramiento del músculo y la respuesta es la contracción del músculo que se estira. El órgano sensorial es una pequeña estructura fusiforme encapsulada que se denomina **huso muscular** y que está situado en la porción carnosa del músculo. Los impulsos que se originan en el huso se transmiten al sistema nervioso central por las fibras sensitivas rápidas que pasan directamente a las neuronas motoras que inervan el mismo músculo. El neurotransmisor en la sinapsis central es el glutamato. El reflejo miotático es el reflejo monosináptico mejor conocido y estudiado y un ejemplo del mismo es el **reflejo rotuliano** **(Recuadro clínico 12-1)**.

RECUADRO CLÍNICO 12-1

Reflejo rotuliano

La percusión del tendón rotuliano desencadena el **reflejo rotuliano**, un reflejo miotático del músculo cuadríceps crural, pues la percusión en el tendón estira el músculo. Se observa una contracción similar si se efectúa el estiramiento manual del cuadríceps. Los reflejos miotáticos también pueden desencadenarse en la mayor parte de los músculos grandes del cuerpo. El percutir el tendón del tríceps, por ejemplo, produce una respuesta extensora al nivel del codo a consecuencia de la contracción refleja del tríceps; la percusión en el tendón de Aquiles produce una respuesta del tobillo causada por contracción refleja del músculo gemelo; y la percusión en un lado de la cara produce un reflejo miotático en el masetero. El reflejo rotuliano es un ejemplo de un **reflejo osteotendinoso** (**DTR**, *deep tendon reflex*) en una exploración neurológica y se clasifica por grados en la siguiente escala: 0 (nulo), 1+ (hipoactivo), 2+ (vivo, normal), 3+ (hiperactivo sin clono), 4+ (hiperactivo con clono leve) y 5+ (hiperactivo con clono sostenido). La abolición del reflejo rotuliano puede significar una anomalía en cualquier parte del arco reflejo, que comprende el huso muscular, las fibras nerviosas aferentes Ia o las neuronas motoras que inervan el músculo cuadríceps. La causa más frecuente es una neuropatía periférica por problemas como diabetes, alcoholismo y toxinas. Un reflejo hiperactivo puede significar una interrupción de las vías corticoespinales y otras descendentes que influyen en el arco reflejo.

ESTRUCTURA DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cada huso muscular tiene tres elementos esenciales: 1) un grupo de **fibras musculares intrafusarias** especializadas con terminaciones polares contráctiles y un centro no contráctil; 2) nervios aferentes mielinizados de gran diámetro (tipos IA y II) que se originan en la porción central de las fibras intrafusarias, y 3) nervios eferentes mielinizados de diámetro pequeño que inervan las regiones contráctiles polares de las fibras intrafusarias **(fig. 12-2A)**. Es de importancia comprender la relación de estos elementos entre sí y con el propio músculo para apreciar la función que desempeña este órgano sensorial en la señalización de cambios de la longitud del músculo en el cual está ubicado. Los cambios de la longitud muscular conllevan modificaciones del ángulo de la articulación. Por tanto, los husos musculares proporcionan información sobre la posición (es decir, **propiocepción**).

Las **fibras intrafusarias** están colocadas paralelas a las **fibras extrafusarias** (las unidades contráctiles regulares del músculo) y los extremos de la cápsula del huso se adhieren a los tendones en uno y otro extremos del músculo. Las fibras intrafusarias no contribuyen a la fuerza contráctil global del músculo, sino más bien desempeñan una función sensitiva pura. Existen dos tipos de fibras intrafusarias en los husos musculares de los mamíferos. El primer tipo contiene muchos núcleos en una zona central dilatada y se denomina **fibra de bolsa nuclear** **(fig. 12-2B)**. Se conocen dos subtipos de fibras de bolsa nuclear, **dinámicas** y **estáticas**. El segundo tipo de fibra intrafusaria, la **fibra de la cadena nuclear**, es más delgada y más corta y carece de una bolsa definida. Es característico que cada huso muscular contenga dos o tres fibras de bolsa nuclear y casi cinco fibras de cadena nuclear.

Existen dos clases de terminaciones sensitivas en cada huso, una **terminación primaria** (grupo IA) y hasta ocho **terminaciones secundarias** (**grupo II**) (fig. 12-2B). La fibra aferente IA se envuelve alrededor del centro de las fibras de la bolsa nuclear dinámica y estática y las fibras de la cadena nuclear. Las fibras sensitivas del grupo II están situadas adyacentes a las fibras de la bolsa nuclear estática y de la cadena nuclear. Estas fibras no inervan las bolsas de la bolsa nuclear dinámica. Las fibras aferentes Ia son muy sensibles a la velocidad del cambio de la longitud muscular durante un estiramiento (**respuesta dinámica**); por tanto, proporcionan información sobre la velocidad de los movimientos y permiten movimientos correctores rápidos. La actividad en equilibrio dinámico (tónica) de las aferentes del grupo IA y II proporciona información sobre la longitud del músculo en equilibrio dinámico (**respuesta estática**). El trazado superior en la **figura 12-2C** muestra los componentes dinámico y estático de la actividad en la fibra aferente IA durante el estiramiento muscular. Obsérvese que se descargan con mucha rapidez mientras se estira el músculo (zona sombreada de las gráficas) y con menos rapidez durante el estiramiento sostenido.

Los husos tienen una inervación motriz propia. Estos nervios tienen 3 a 6 μm de diámetro, constituyen alrededor de 30% de las fibras en las raíces ventrales y se denominan **neuronas motoras γ.** Existen dos tipos de neuronas motoras γ: **dinámicas,** que inervan a las fibras de la bolsa nuclear dinámica y **estáticas** que inervan a las fibras de la bolsa nuclear estática y las fibras de la cadena nuclear. La activación de las neuronas motoras γ dinámicas aumenta la sensibilidad dinámica de las terminaciones del grupo Ia. La activación de

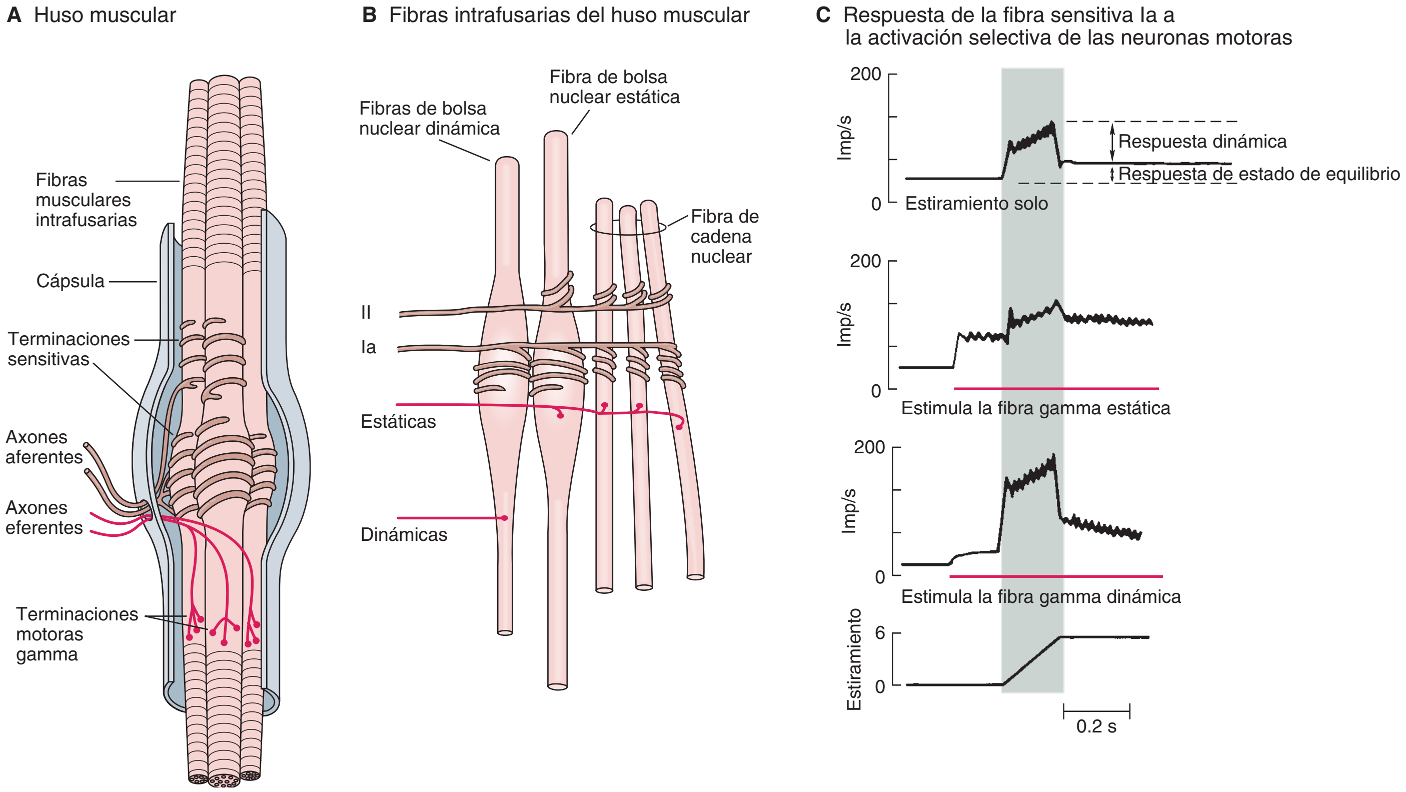

A Huso muscular
Fibras musculares intrafusarias
Cápsula
Terminaciones sensitivas
Axones aferentes
Axones eferentes
Terminaciones motoras gamma
B Fibras intrafusarias del huso muscular
Fibras de bolsa nuclear dinámica
Fibra de bolsa nuclear estática
Fibra de cadena nuclear
II
Ia
Estáticas
Dinámicas
C Respuesta de la fibra sensitiva Ia a la activación selectiva de las neuronas motoras
200
Imp/s
0
Respuesta dinámica
Respuesta de estado de equilibrio
Estiramiento solo
200
Imp/s
0
Estimula la fibra gamma estática
200
Imp/s
0
Estimula la fibra gamma dinámica
Estiramiento
6
0
0.2 s

FIGURA 12-2 Huso muscular de los mamíferos. A) Representación esquemática de los principales componentes del huso muscular de los mamíferos que comprende fibras musculares intrafusarias, terminaciones de fibras sensitivas aferentes y fibras motoras eferentes (neuronas motoras γ). **B)** Tres tipos de fibras musculares intrafusarias: bolsa nuclear dinámica, bolsa nuclear estática y fibras de cadena nuclear. Una sola fibra aferente Ia inerva los tres tipos de fibras para formar una terminación sensitiva primaria. Una fibra sensitiva del grupo II inerva la cadena nuclear y las fibras de la bolsa estática para formar una terminación sensitiva secundaria. Las neuronas motoras γ dinámicas inervan las fibras de la bolsa dinámica; las neuronas motoras γ estáticas inervan combinaciones de las fibras de la cadena y de la bolsa estática. **C)** Comparación del patrón de descarga de la actividad en las fibras aferentes Ia durante el estiramiento solo y durante la estimulación de las neuronas motoras γ estáticas o dinámicas. Sin estimulación de las fibras γ, las fibras Ia muestran una pequeña respuesta dinámica al estiramiento del músculo y un incremento moderado de la descarga en estado de equilibrio dinámico. Cuando se activan las neuronas motoras γ estáticas, la respuesta de estado de equilibrio dinámico aumenta y la respuesta dinámica disminuye. Cuando se activan las neuronas motoras γ dinámicas, la respuesta dinámica aumenta bastante pero la respuesta de estado de equilibrio dinámico gradualmente regresa a su nivel original. (Adaptada con autorización de Brown MC, Matthews PBC: On the sub-division of the efferent fibres to muscle spindles into static and dynamic fusimotor fibres. En Andrew BL [editor]: *Control and Innervation of Skeletal Muscle*, pp 18–31. Dundee, Scotland: University of St. Andrews, 1966.)

las neuronas motoras gamma estáticas aumentan la tonicidad de la actividad en las terminaciones del grupo Ia y II, disminuye la sensibilidad dinámica de las fibras aferentes del grupo Ia, y puede evitar la inactividad de las fibras aferentes Ia durante el estiramiento muscular (fig. 12-2C).

CONEXIONES CENTRALES DE LAS FIBRAS AFERENTES

Las fibras Ia terminan directamente en las neuronas motoras que inervan las fibras extrafusarias del mismo músculo (fig. 12-3). El tiempo transcurrido entre la aplicación del estímulo y la respuesta se denomina **tiempo de reacción**. En el ser humano, el tiempo de reacción de un reflejo miotático como el rotuliano es de 19 a 24 milisegundos (ms). La estimulación débil del nervio sensitivo desde el músculo, que estimula solamente a las fibras Ia, produce una respuesta contráctil con una latencia similar. Dado que se conocen las velocidades de conducción de los tipos de fibras aferentes y eferentes y se puede medir la distancia desde el músculo hasta la médula espinal, es posible calcular cuánto tiempo de la reacción se ocupó en la conducción hacia la médula espinal y desde la misma. El resultado de sustraer este valor al tiempo de reacción es lo que se denomina **retraso central,** y es el tiempo necesario para que la actividad refleja atraviese la médula espinal. El retraso central del reflejo rotuliano es de 0.6 a 0.9 ms. Debido a que el retraso sináptico mínimo es de 0.5 ms, sólo se podría haber cruzado una sinapsis.

FUNCIÓN DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cuando se estira el huso muscular sus terminaciones sensitivas se distorsionan y se generan potenciales de receptor, los cuales, a su vez, generan potenciales de acción en las fibras sensitivas con una frecuencia proporcional al grado de estiramiento. Puesto que el huso está paralelo a las fibras extrafusarias, si se estira en forma pasiva el músculo, los husos también se estiran y a esto se le conoce como **"carga del huso"**. Esto inicia una contracción refleja de las fibras extrafusarias en el músculo. Por otra parte, las neuronas aferentes del huso de manera característica dejan de emitir descargas cuando se

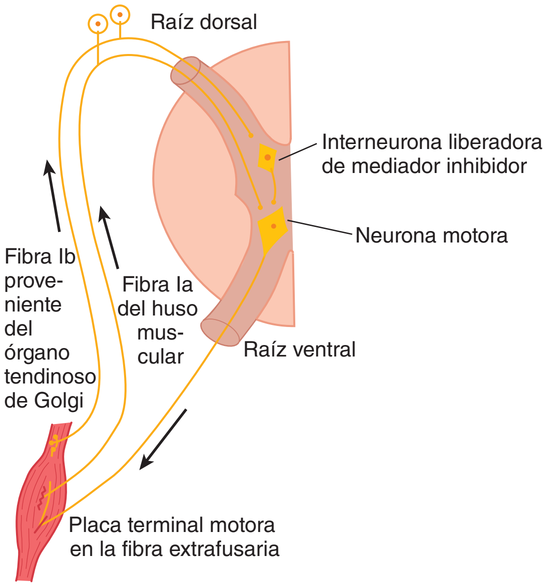

Raíz dorsal
Interneurona liberadora de mediador inhibidor
Neurona motora
Fibra Ib proveniente del órgano tendinoso de Golgi
Fibra Ia del huso muscular
Raíz ventral
Placa terminal motora en la fibra extrafusaria

FIGURA 12-3 Esquema que ilustra las vías que intervienen en el reflejo miotático y en el reflejo miotático inverso. El estiramiento estimula el huso muscular, el cual activa a las fibras Ia que excitan a la neurona motora. El estiramiento también estimula al órgano tendinoso de Golgi, el cual activa las fibras Ib que excitan una interneurona que libera el mediador inhibidor glicina. Con un estiramiento potente, la hiperpolarización resultante de la neurona motora es tan considerable que detiene la descarga.

contrae el músculo por estimulación eléctrica de las neuronas motoras α a las fibras extrafusarias debido a que el músculo se acorta mientras se descarga el huso (fig. 12-4).

El huso muscular y sus conexiones reflejas constituyen un dispositivo de retroalimentación que opera manteniendo la longitud del músculo. Si se estira el músculo, la descarga del huso aumenta y se produce un acortamiento reflejo. Si el músculo se acorta sin un cambio en la descarga de la neurona motora γ, la actividad aferente del huso disminuye y el músculo se relaja.

Las respuestas dinámicas y estáticas de las aferentes del huso muscular influyen en el **temblor fisiológico**. La respuesta de las terminaciones de las fibras sensitivas Ia a los fenómenos dinámicos (físicos) así como estáticos del músculo es importante pues la respuesta fásica intensa e inmediata ayuda a amortiguar las oscilaciones causadas por los retrasos de la conducción en el circuito de retroalimentación que regula la longitud del músculo. En condiciones normales ocurre una oscilación pequeña en el circuito mencionado de retroalimentación. Este temblor fisiológico tiene una baja amplitud (apenas visible a simple vista) y una frecuencia de cerca de 10 Hz. El temblor fisiológico es un fenómeno normal que afecta a todos mientras mantienen la postura o durante los movimientos. Sin embargo, el temblor sería más prominente si no fuese por la sensibilidad del huso a la velocidad del estiramiento. Se puede intensificar en algunas situaciones, como cuando estamos ansiosos o cansados o a causa de la toxicidad de algún fármaco. Múltiples factores contribuyen a la génesis del temblor fisiológico. Es probable que dependa no sólo de fuentes centrales (**oliva inferior**) sino también de factores periféricos como las velocidades de descarga de la unidad motora, los reflejos y la resonancia mecánica.

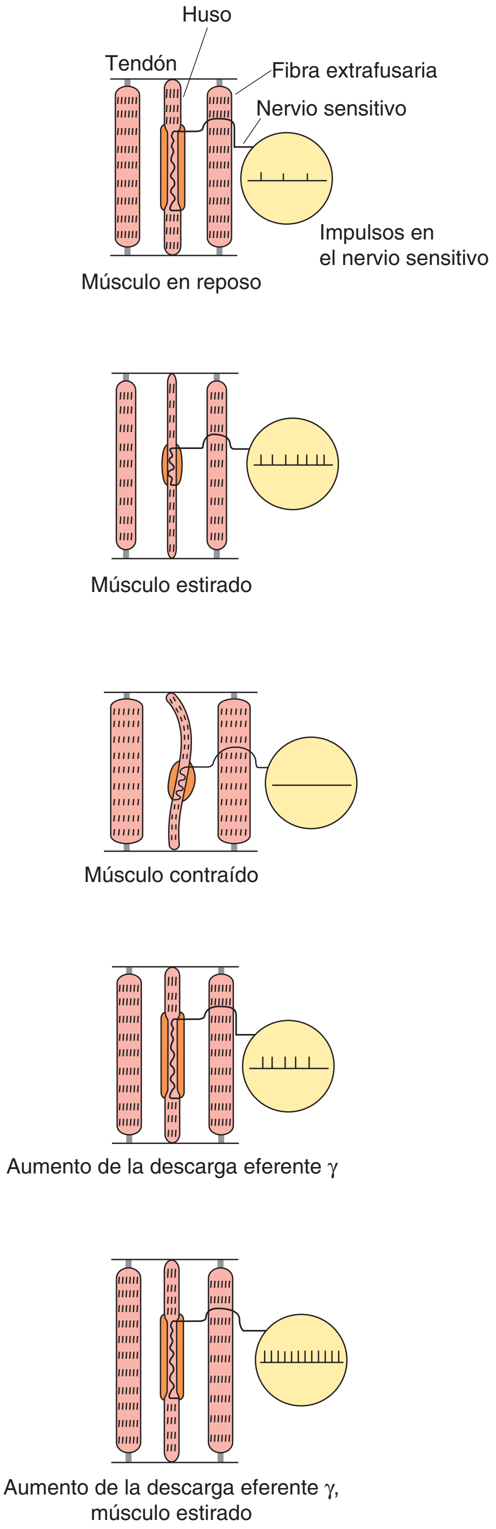

Huso
Tendón
Fibra extrafusaria
Nervio sensitivo
Impulsos en el nervio sensitivo
Músculo en reposo
Músculo estirado
Músculo contraído
Aumento de la descarga eferente γ
Aumento de la descarga eferente γ, músculo estirado

FIGURA 12-4 Efecto de los diversos trastornos sobre la descarga del huso muscular. Cuando se estira todo el músculo, el huso muscular también se estira y sus terminaciones sensitivas son activadas con una frecuencia que es proporcional al grado de estiramiento ("carga del huso"). Las fibras aferentes del huso dejan de descargarse cuando el músculo se contrae ("descarga del huso"). La estimulación de las neuronas motoras γ hace que se acorten los extremos contráctiles de las fibras intrafusarias. Esto estira la región de la bolsa nuclear, iniciando impulsos en las fibras sensitivas. Si todo el músculo se estira durante la estimulación de las neuronas motoras γ, aumenta más la frecuencia de descarga en las fibras sensitivas.

EFECTOS DE LA DESCARGA DE LA NEURONA MOTORA γ

La estimulación de las neuronas motoras γ produce una serie de fenómenos muy diferentes a la producida por la estimulación de las neuronas motoras α. La estimulación de las neuronas motoras γ no produce directamente contracción detectable de los músculos debido a que las fibras intrafusarias no son tan potentes o abundantes que produzcan acortamiento. Sin embargo, la estimulación hace que los extremos contráctiles de las fibras intrafusarias se acorten y por tanto distiende la porción de la bolsa nuclear de los husos para deformar los extremos e iniciar impulsos en las fibras Ia (fig. 12-4). Esto, a su vez puede desencadenar la contracción refleja del músculo. Por consiguiente, es posible hacer que los músculos se contraigan mediante la estimulación de las neuronas motoras α que inervan las fibras extrafusarias o las neuronas motoras γ que inician la contracción de manera indirecta a través del reflejo miotático.

Si todo el músculo se estira durante la estimulación de las neuronas motoras γ, la velocidad de descarga de las fibras Ia se incrementa más (fig. 12-4). En consecuencia, el aumento de la actividad de la neurona motora γ aumenta la **sensibilidad del huso** durante el estiramiento.

En respuesta a los impulsos excitadores descendentes hacia los circuitos motores medulares, se activan las neuronas motoras α tanto como las γ. Debido a esta **"coactivación** α-γ", las fibras intrafusarias y extrafusarias se acortan al mismo tiempo y puede ocurrir actividad aferente del huso durante todo el periodo de contracción muscular. De esta manera, el huso retiene la capacidad de responder al estiramiento y ajustar de manera refleja la descarga de la neurona motora α.

CONTROL DE LA DESCARGA DE LA NEURONA MOTORA γ

Las neuronas motoras γ son reguladas en alto grado por las vías descendentes desde diversas zonas del cerebro que también controlan las neuronas motoras α (descritas adelante). Por medio de estas vías la sensibilidad de los husos musculares, y por tanto el umbral de los reflejos miotáticos en diversas partes del cuerpo, se puede ajustar y modificar para satisfacer las necesidades de control postural.

Otros factores también influyen en la descarga de la neurona motora γ. La ansiedad produce aumento de la descarga, un hecho que probablemente explique los reflejos tendinosos hiperactivos que a veces se observan en los pacientes ansiosos. Además, el movimiento inesperado conlleva una descarga eferente más intensa. La estimulación de la piel, sobre todo por compuestos nocivos, aumenta la descarga de la neurona motora γ a los husos del músculo flexor ipsolateral y a la vez disminuye la descarga a los extensores y produce el patrón opuesto en la extremidad contralateral. Es bien sabido que el tratar de tirar de las manos para separarlas cuando los dedos flexionados están enganchados facilita el reflejo rotuliano (**maniobra de Jendrassik**) y esto también suele deberse a un aumento de la descarga de la neurona motora γ iniciada por los impulsos aferentes provenientes de las manos.

INERVACIÓN RECÍPROCA

Cuando ocurre un reflejo miotático, los músculos que antagonizan la acción del músculo afectado (antagonistas) se relajan. Se dice que este fenómeno se debe a la **inervación recíproca**. Los impulsos en las fibras Ia de los husos musculares del músculo protagonista producen inhibición postsináptica de las neuronas motoras que inervan a los antagonistas. La vía que media este efecto es bisináptica. Una fibra colateral de cada fibra Ia pasa en la médula espinal a una interneurona inhibidora que experimenta sinapsis con una neurona motora que inerva a los músculos antagonistas. Este ejemplo de inhibición postsináptica se describe en el capítulo 6 y la vía se ilustra en la figura 6-6.

REFLEJO MIOTÁTICO INVERSO

Hasta cierto punto, cuanto más intensamente se estira un músculo, tanto más potente es la contracción refleja. Sin embargo, cuando la tensión alcanza una intensidad suficiente, la contracción súbitamente cesa y el músculo se relaja. Esta relajación en respuesta al estiramiento potente se denomina **reflejo miotático inverso**. El receptor del reflejo miotático inverso está en el **órgano tendinoso de Golgi** (fig. 12-5). Este órgano consta de un cúmulo de terminaciones nerviosas protuberantes dispuestas en forma de una red entre los fascículos de un tendón. Cada órgano tendinoso tiene de tres a 25 fibras

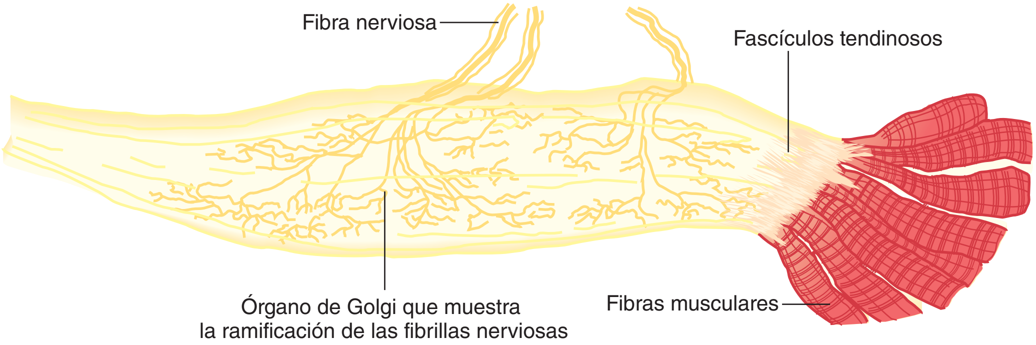

Fibra nerviosa
Fascículos tendinosos
Órgano de Golgi que muestra la ramificación de las fibrillas nerviosas
Fibras musculares

FIGURA 12-5 Órgano tendinoso de Golgi. Este órgano es el receptor para el reflejo miotático inverso y consta de un grupo de terminaciones nerviosas protuberantes de forma de malla dispuestas entre los fascículos de un tendón. La inervación está dada por el grupo Ib de fibras nerviosas sensitivas mielinizadas de conducción rápida. (Reproducida con autorización de Gray H [editor]: *Gray's Anatomy of the Human Body*, 29th ed. Lea & Febiger, 1973.)

RECUADRO CLÍNICO 12-2

Clono

Una característica de los estados en los cuales se presenta un incremento de la descarga de la neurona motora γ es el **clono**. Este signo neurológico es la presentación de contracciones rítmicas periódicas y repetidas de un músculo sujeto a un estiramiento brusco sostenido. Sólo el clono sostenido con cinco o más pulsiones se considera anormal. El clono del tobillo es un ejemplo típico. Éste se inicia mediante la dorsiflexión viva y sostenida del pie y la respuesta es la flexión plantar rítmica en el tobillo. La **secuencia reflejo miotático-reflejo miotático inverso** puede contribuir a esta respuesta. Sin embargo, puede ocurrir por la descarga sincronizada de la neurona motora sin descarga del órgano tendinoso de Golgi. Los husos del músculo examinado están hiperactivos y la descarga de sus impulsos activa todas las neuronas motoras que inervan el músculo a la vez. La contracción muscular consiguiente detiene la descarga del huso. Sin embargo, se ha mantenido el estiramiento y tan pronto como se relaje el músculo se estira de nuevo y se estimulan los husos. El clono también puede ocurrir después de la alteración de los impulsos corticales descendentes de una interneurona inhibidora glicinérgica medular llamada **célula de Renshaw**. Esta célula recibe impulsos excitadores de neuronas motoras α a través de colaterales de acciones (y a su vez inhibe las mismas). Además, las fibras corticales que activan los flexores del tobillo establecen contacto con las células de Renshaw (lo mismo que las interneuronas inhibidoras de tipo Ia) que inhiben a los extensores antagonistas del tobillo. El circuito impide la estimulación refleja de los extensores cuando los flexores están activos. Por tanto, cuando se lesionan las fibras corticales descendentes (**lesión de neurona motora superior**), no se produce la inhibición de los antagonistas. El resultado es la contracción secuencial iterativa de los flexores y los extensores del tobillo (clono). Puede presentarse el clono en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, epilepsia, insuficiencia hepática o renal y encefalopatía hepática.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Como existen diversas causas del clono, el tratamiento se centra en la causa fundamental. En algunas personas, los ejercicios de estiramiento pueden reducir los episodios de clono. Se ha demostrado que los **inmunodepresores** (p. ej., **azatioprina** y **corticoesteroides**), los **anticonvulsivos** (p. ej., **primidona** y **levetiracetam**) y los **tranquilizantes** (p. ej., **clonazepam**) son útiles en el tratamiento del clono. También, se ha utilizado **toxina botulínica** para bloquear la liberación de acetilcolina en el músculo, lo cual desencadena las contracciones musculares rítmicas.

musculares. Las fibras de los órganos tendinosos de Golgi constituyen las fibras nerviosas sensitivas del grupo Ib mielinizadas y de conducción rápida.

La estimulación de estas fibras Ib conduce a la generación de IPSP en las neuronas motoras que inervan el músculo del cual se originan las fibras. Las fibras Ib terminan en la médula espinal en las interneuronas inhibidoras las cuales a su vez terminan directamente en las neuronas motoras (fig. 12-3). También hacen conexiones excitadoras con las neuronas motoras que inervan a los antagonistas del músculo.

Como los órganos tendinosos de Golgi, al igual que los husos, tienen una disposición en serie con las fibras musculares, son estimulados tanto por el estiramiento pasivo como por la contracción activa del músculo. El umbral de los órganos tendinosos de Golgi es bajo. El grado de estimulación por el estiramiento pasivo no es considerable porque más fibras musculares elásticas asumen gran parte del estiramiento y es por este motivo que es necesario un estiramiento intenso para producir relajación. Sin embargo, la contracción del músculo produce descarga con regularidad y el órgano tendinoso de Golgi funciona así como un transductor en el circuito de retroalimentación que regula la fuerza muscular, de una manera análoga al circuito retroactivo del huso que regula la longitud del músculo.

La importancia de las terminaciones primarias en los husos y en los órganos tendinosos de Golgi con el propósito de regular la velocidad de la contracción muscular, la longitud muscular y la fuerza muscular se refleja en el hecho de que la sección de los nervios aferentes de un brazo hace que la extremidad se suspenda relajada en un estado semiparalizado. La interacción de la descarga del huso, la descarga del órgano tendinoso y la inervación recíproca es lo que determina la velocidad de descarga de las neuronas motoras α (Recuadro clínico 12-2).

TONO MUSCULAR

La resistencia de un músculo al estiramiento suele designarse como su **tono**. Si se lesiona el nervio motor de un músculo, éste ofrece muy escasa resistencia y se dice que está **flácido**. En un músculo **hipertónico** (**espástico**) la resistencia al estiramiento es considerable debido a los reflejos de estiramiento hiperactivos. En algún punto entre los estados de flacidez y espasticidad está la zona vagamente definida del tono normal. Los músculos por lo general están **hipotónicos** cuando la frecuencia de descarga de la neurona motora γ es baja y están hipertónicos cuando es alta.

Cuando los músculos están hipertónicos, claramente se observa la secuencia estiramiento moderado → contracción muscular, estiramiento intenso → relajación muscular. La flexión pasiva del codo, por ejemplo, se encuentra con resistencia inmediata como resultado del reflejo de estiramiento en el músculo tríceps. El estiramiento adicional activa el reflejo miotático inverso. La resistencia a la flexión se colapsa en forma brusca y se flexiona el brazo. La flexión pasiva persistente estira de nuevo el músculo y se puede repetir la secuencia. Esta secuencia de resistencia y relajación cuando se mueve pasivamente una extremidad se conoce como **efecto de cierre de navaja** por su semejanza con el cierre de una navaja de bolsillo. También se conoce como **reacción de alargamiento** porque es la respuesta de un músculo espástico al alargamiento.

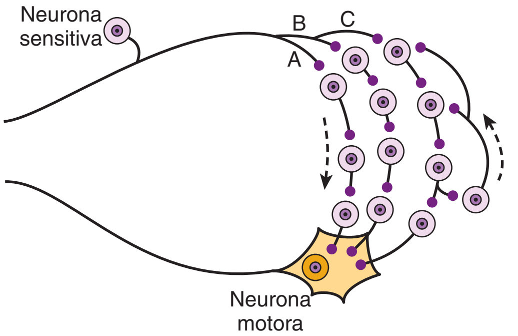


FIGURA 12-6 Esquema de conexiones polisinápticas entre las neuronas aferentes y eferentes en la médula espinal. La fibra de la raíz dorsal activa la vía A con tres interneuronas, la vía B con cuatro interneuronas y la vía C con cuatro interneuronas. Obsérvese que una de las interneuronas de la vía C se conecta con una neurona que se repliega hacia las otras interneuronas formando circuitos resonantes.

REFLEJOS POLISINÁPTICOS: EL REFLEJO DE RETIRADA

Las vías del reflejo polisináptico se ramifican de manera compleja (fig. 12-6). El número de sinapsis en cada una de sus ramas es variable. Debido al retraso sináptico en cada sinapsis, la actividad en las ramas con menos sinapsis llega primero a las neuronas motoras, seguida de la actividad en las vías más largas. Esto produce el bombardeo prolongado de las neuronas motoras a partir de un solo estímulo y las respuestas prolongadas consecutivas. Asimismo, algunas de las vías de la rama se regresan sobre sí mismas y permiten que la actividad experimente resonancia hasta que no puede causar una respuesta transináptica propagada y se desvanece. Tales **circuitos resonantes** son frecuentes en el cerebro y la médula espinal.

El **reflejo de retirada** es un reflejo polisináptico típico que ocurre en respuesta a un estímulo nocivo aplicado a la piel o a los tejidos subcutáneos y al músculo. La respuesta es la contracción del músculo flexor y la inhibición de los músculos extensores, de manera que la porción del cuerpo estimulada se flexiona y se aparta del estímulo. Cuando se aplica un estímulo potente a una extremidad, la respuesta incluye no sólo la flexión y la retirada de esa extremidad sino también la extensión de la extremidad opuesta. Esta **respuesta extensora cruzada** es propiamente parte del reflejo de retirada. Los estímulos potentes pueden generar actividad en la reserva de interneuronas que se difunde a las cuatro extremidades. Esta propagación de los impulsos excitadores hacia arriba y hacia abajo en la médula espinal a un número cada vez mayor de neuronas motoras se denomina **irradiación del estímulo**, y el incremento del número de unidades motoras activas se llama **alistamiento de unidades motoras**.

IMPORTANCIA DEL REFLEJO DE RETIRADA

Las respuestas flexoras pueden ser producidas por la estimulación inocua de la piel o por el estiramiento del músculo, pero las respuestas flexoras potentes con retirada son iniciadas sólo por los estímulos que son nocivos o al menos potencialmente dañinos (es decir, **estímulos nociceptivos**). El reflejo de retirada cumple una función protectora pues la flexión de la extremidad estimulada la aleja de la fuente de irritación y la extensión de la otra extremidad sostiene al cuerpo. El patrón que adoptan las cuatro extremidades pone al individuo en la posición de escapar del estímulo agresor. Los reflejos de retirada son **prepotentes**; es decir, tienen prioridad en las vías medulares con respecto a cualquier otra actividad refleja que ocurra en el momento.

Muchas de las características de los reflejos polisinápticos se pueden demostrar estudiando el reflejo de retirada. El estímulo nocivo débil en un pie desencadena una respuesta de flexión mínima; los estímulos más intensos producen una flexión cada vez mayor conforme el estímulo irradia a un mayor número de neuronas motoras de la reserva que inervan los músculos de la extremidad. Los estímulos más potentes también producen una respuesta más prolongada. Un estímulo débil causa un movimiento de flexión rápido; un estímulo fuerte causa una reacción prolongada y a veces una serie de movimientos de flexión. Esta respuesta se debe a la descarga repetida y persistente de las neuronas motoras. La descarga repetida se denomina **poscarga** y se debe al bombardeo continuado de neuronas motoras por impulsos que llegan desde vías polisinápticas complejas y que forman circuitos.

A medida que aumenta la fuerza de algún estímulo nocivo, se acorta el tiempo de reacción. La facilitación espacial y temporal ocurre en sinapsis de la vía polisináptica. Los estímulos más potentes producen más potenciales de acción por segundo en las ramas activas y hacen que un mayor número de ramas se active; la suma de los EPSP hasta el nivel umbral para la generación del potencial de acción ocurre con más rapidez.

FRACCIONAMIENTO Y OCLUSIÓN

Otra característica de la respuesta de retirada es el hecho de que la estimulación supramáxima de alguno de los nervios sensitivos de una extremidad nunca produce una contracción tan potente de los músculos flexores como la desencadenada por la estimulación eléctrica directa de los propios músculos. Esto indica que los nervios aferentes **fraccionan** la reserva de neuronas motoras, es decir, cada nervio va a sólo una parte de la reserva de neuronas motoras para los flexores de esa extremidad específica. Por otra parte, si se disecan todos los nervios sensitivos aferentes y se estimulan uno después del otro, la suma de la tensión creada por la estimulación de cada uno es mayor que la producida por la estimulación eléctrica directa del músculo o la estimulación de todos los nervios aferentes a la vez. Esto indica que los diversos nervios aferentes comparten algunas de las neuronas motoras y que la **oclusión** ocurre cuando todos los nervios aferentes son estimulados a la vez.

INTEGRACIÓN MEDULAR DE LOS REFLEJOS

Las respuestas en animales y seres humanos a la **lesión de la médula espinal** (**SCI**, *spinal cord injury*) ilustran la integración de los reflejos al nivel de la médula. Las disfunciones que se observan después de la SCI son variables, desde luego, y dependen del nivel de la lesión. En el Recuadro clínico 12-3 se proporciona información sobre los problemas a largo plazo relacionados con la lesión de la médula espinal y los avances recientes en las opciones de tratamiento.

RECUADRO CLÍNICO 12-3

Lesión de la médula espinal

Se ha calculado que la incidencia anual mundial de la **lesión de la médula espinal** (**SCI**, *spinal cord injury*) es entre 10 y 83 por millón de personas. Las principales causas son accidentes en vehículos, violencia y lesiones deportivas. La media de edad de los pacientes que sufren una SCI es 33 años y los varones superan a las mujeres en número con una proporción de casi 4:1. Alrededor de 52% de los casos de SCI dan por resultado cuadriplejía y casi 42% causan paraplejía. En el ser humano cuadripléjico, el umbral del reflejo de retirada es muy bajo; incluso los estímulos nocivos menores pueden causar no sólo la retirada prolongada de una extremidad sino patrones de flexión y extensión intensos en las otras tres extremidades. Los reflejos miotáticos también son hiperactivos. Los estímulos aferentes irradian desde un centro reflejo hasta otro después de la SCI. Cuando se aplica a la piel un estímulo nocivo incluso relativamente leve, puede activar las neuronas autonómicas y producir la evacuación de la vejiga y el recto, sudación, palidez y fluctuaciones de la presión arterial además de la respuesta de retirada. Sin embargo, este **reflejo masivo** molesto a veces se utiliza para proporcionar a los pacientes parapléjicos un grado de control de la vejiga y el intestino. Se les puede entrenar para iniciar la micción y la defecación dando pequeños golpes o pinchando sus muslos, produciendo así un reflejo masivo intencional. Si la sección de la médula es incompleta, los estímulos nocivos relacionados con las descargas de dolor inician espasmos de los flexores que son muy molestos. Se pueden tratar con bastante eficacia mediante baclofeno, un agonista de receptor $GABA_B$ que cruza la barrera hematoencefálica y facilita la inhibición.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los pacientes con SCI plantea problemas complejos. Se ha demostrado que la administración de dosis altas de **glucocorticoides** favorece el restablecimiento y disminuye la pérdida de la función después de la SCI. Es necesario administrarlos poco después de la lesión y luego suspenderlos por los efectos nocivos bien establecidos del tratamiento con esteroides a largo plazo. Su utilidad inmediata posiblemente se debe a reducción de la respuesta inflamatoria en el tejido lesionado. A causa de la inmovilización, los pacientes con SCI presentan un balance de nitrógeno negativo y catabolizan grandes cantidades de proteína corporal. Su peso corporal comprime la articulación a la piel sobre las prominencias óseas, causando la formación de **úlceras de decúbito**. Las úlceras no cicatrizan bien y son propensas a infecciones a causa del agotamiento de las proteínas del cuerpo. Las proteínas de los tejidos que se han degradado son la matriz proteínica del tejido óseo y esto, más la inmovilización, produce liberación de grandes cantidades de Ca^{2+}, que resulta en **hipercalcemia**, **hipercalciuria** y la formación de **cálculos de calcio** en las vías urinarias. La combinación de cálculos y parálisis de la vejiga ocasiona estasis urinaria, la cual predispone a **infecciones de las vías urinarias**, la complicación más frecuente de la lesión de la médula espinal. Continúan las investigaciones acerca de las formas para lograr que se regeneren los axones de las neuronas de la médula espinal. La administración de **neurotrofina** muestra algunas perspectivas favorables en animales de experimentación lo mismo que la implantación de **células madre embrionarias** en el lugar de la lesión. Otra posibilidad que aún se está analizando es derivar la zona de la SCI mediante **dispositivos de interfaz cerebro-computadora**. Sin embargo, estos métodos novedosos tardarán algún tiempo para tener una aplicación clínica sistemática.

En todos los vertebrados, la transección de la médula espinal va seguida de un periodo de **choque raquídeo** durante el cual todas las respuestas reflejas medulares experimentan una depresión profunda. Después, las respuestas reflejas se restablecen y se vuelven hiperactivas. La duración del choque raquídeo es proporcional al grado de encefalización de la función motriz en las diversas especies. En los sapos y las ratas dura algunos minutos; en los perros y los gatos dura de 1 a 2 h; en los monos dura días, y en el ser humano por lo general dura un mínimo de dos semanas.

El cese del bombardeo tónico de las neuronas de la médula por los impulsos excitadores en las vías descendentes (véase adelante) sin duda desempeña una función en la patogenia del choque raquídeo. Además, las interneuronas inhibidoras medulares que normalmente por sí solas son inhibidas pueden liberarse de esta inhibición descendente y desinhibirse, lo cual, a su vez, inhibiría a las neuronas motoras. El restablecimiento de la excitabilidad refleja puede deberse a la aparición de hipersensibilidad de desnervación a los mediadores liberados por las terminaciones excitadoras raquídeas remanentes. Otro factor que contribuye puede ser la formación de colaterales a partir de neuronas existentes, con la formación de terminaciones excitadoras adicionales en las interneuronas y en las neuronas motoras.

La primera respuesta refleja en aparecer al ceder el choque raquídeo en el ser humano suele ser una contracción leve de los flexores y aductores de la pierna en respuesta a un estímulo nocivo (es decir, el reflejo de retirada). En algunos pacientes, el reflejo rotuliano es el primero en restablecerse. El intervalo entre la transección de la médula y la reanudación de la actividad refleja es de casi dos semanas si no ocurre alguna complicación, pero si se presentan complicaciones es mucho más prolongado. Una vez que los reflejos raquídeos comienzan a reaparecer después del choque raquídeo, su umbral desciende de manera constante.

Los circuitos intrínsecos a la médula espinal pueden producir movimientos de marcha cuando son estimulados de manera adecuada incluso después de la transección de la médula espinal en gatos y perros. Existen dos **generadores de patrón locomotor** de la médula espinal: uno en la región cervical y uno en la región lumbar. Sin

RECUADRO CLÍNICO 12-4

Parálisis cerebral

Parálisis cerebral (CP, *cerebral palsy*) es un término que se utiliza para describir uno de varios trastornos neurológicos no progresivos que ocurren antes o durante el nacimiento o en las primeras etapas de la infancia. Los factores prenatales, como la exposición del cerebro en desarrollo a la hipoxia, las secreciones y las toxinas, contribuyen con 70 a 80% de los casos de parálisis cerebral. Los síntomas característicos del trastorno son espasticidad, ataxia, disfunciones del control motor fino y anomalías de la marcha (agachada o "marcha en tijeras". Las disfunciones sensitivas comprenden la pérdida de la vista y la audición así como dificultades del aprendizaje y las convulsiones a menudo se presentan en los niños con parálisis cerebral. En los países desarrollados, la prevalencia de la parálisis cerebral es 2 a 2.5 casos por 1 000 niños nacidos vivos; sin embargo, la prevalencia de la parálisis cerebral en niños que nacen prematuros es mucho más alta que en los nacidos a término. Con base en las diferencias del tono en reposo en los músculos y las extremidades afectadas, se clasifica la parálisis cerebral en diferentes grupos. La más frecuente es la **parálisis cerebral espástica** que se caracteriza por **espasticidad**, **hiperreflexia**, clono y un **signo de Babinski positivo**. Todos estos son signos de lesión del haz corticoespinal (véase Recuadro clínico 12-5). La **parálisis cerebral discinética** se caracteriza por movimientos involuntarios anormales (**corea** y **atetosis**) y se considera que refleja daño de las zonas motoras extrapiramidales. No es poco común que se presenten signos de los dos tipos de parálisis en forma simultánea. El tipo más infrecuente es la **CP hipotónica**, que se manifiesta por hipotonía troncal y de la extremidad, hiperreflexia y reflejos primitivos persistentes.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No hay una curación para la parálisis cerebral. El tratamiento suele consistir en fisioterapia y ergoterapia. Se han utilizado inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados para disminuir la espasticidad muscular, sobre todo en el músculo gemelo. Otros fármacos que se utilizan para tratar la espasticidad muscular en pacientes con parálisis cerebral son **diazepam** (una benzodiazepina que se une a los receptores $GABA_A$), **baclofeno** (un agonista en los receptores $GABA_B$ presináptico de la médula espinal) y **dantroleno** (un relajante muscular directo). Se han utilizado diversos procedimientos quirúrgicos para tratar la parálisis cerebral, entre ellos, la **rizotomía dorsal selectiva** (sección de las raíces dorsales) y la **tenotomía** (laceración del tendón de los músculos gemelos).

embargo, esto no significa que los animales con columna vertebral o los seres humanos puedan caminar sin estimulación; el generador de patrón tiene que activarse mediante la descarga tónica de una zona definida en la porción media del cerebro, la **región locomotora mesencefálica** y, desde luego, esto sólo es posible en pacientes con una transección parcial de la médula espinal. Es interesante que los generadores también puedan activarse en animales de experimentación si se les administra el precursor de noradrenalina L-dopa (levodopa) después de la sección completa de la médula espinal. Se están logrando avances en enseñar a los seres humanos con lesión de la médula espinal a adoptar algunos pasos que les permitan colocarse, con apoyo, sobre una banda sinfín.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ORGANIZACIÓN CENTRAL DE LAS VÍAS MOTORAS

Para mover voluntariamente una extremidad, el cerebro debe planificar un movimiento, disponer del movimiento apropiado en muchas diferentes articulaciones a la vez y ajustar el movimiento comparando el plan con el desempeño. El sistema motor "aprende haciendo" y su desempeño mejora con la repetición. Esto lleva de por medio la plasticidad sináptica. La lesión de la corteza cerebral antes o durante el parto o en los primeros dos a tres años del desarrollo puede dar por resultado parálisis cerebral, un trastorno que afecta al tono muscular, al movimiento y la coordinación **(Recuadro clínico 12-4)**.

Se dispone de evidencia considerable de un esquema de control motor general como el que se muestra en la **figura 12-7**. Las órdenes para el movimiento voluntario se originan en las zonas de asociación cortical. Los movimientos se planifican en la corteza así como en los ganglios basales y las porciones laterales de los hemisferios cerebelosos, según lo indica el incremento de la actividad eléctrica antes del movimiento. Los ganglios basales y el cerebelo canalizan la información a las cortezas premotora y motora por medio del tálamo. Las órdenes motoras de la corteza motora se transmiten en gran parte por medio de los haces corticoespinales a la médula espinal y por los haces corticobulbares correspondientes a la neurona motora del tronco del encéfalo. Sin embargo, las colaterales de estas vías y algunas conexiones directas desde la corteza motora terminan en núcleos del tronco del encéfalo, que también se proyectan a las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Asimismo, estas vías pueden mediar el movimiento voluntario. El movimiento genera alteraciones de los impulsos sensitivos provenientes de los sentidos especiales y de músculos, tendones, articulaciones y piel. Esta información retroalimentaria, que ajusta y suaviza el movimiento, se transmite directamente a la corteza motora y al espinocerebelo. El espinocerebelo se proyecta a su vez al tronco del encéfalo. Las principales vías del tronco del encéfalo que se ocupan de la postura y la coordinación son los haces rubroespinal, reticuloespinal, tectoespinal y vestibuloespinal.

CORTEZA MOTORA Y MOVIMIENTO VOLUNTARIO

CORTEZA MOTORA PRIMARIA

El lector puede consultar la figura 8-8 para ver las ubicaciones de las principales regiones corticales que intervienen en el control motor. La **corteza motora primaria** (**M1**) está en la circunvolución precentral del lóbulo frontal, extendiéndose hacia el surco central. Por

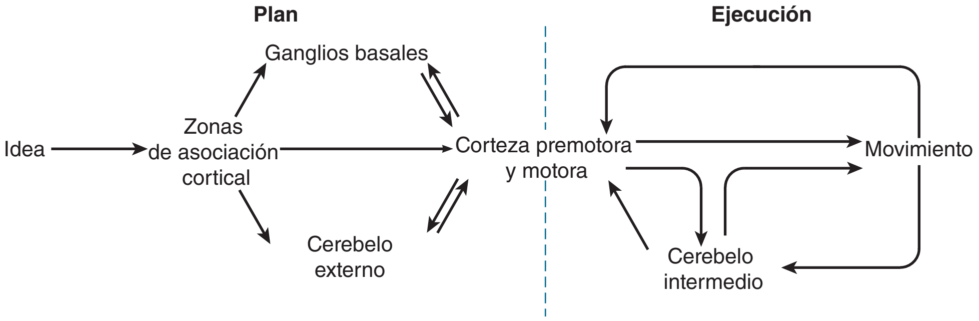


FIGURA 12-7 Control del movimiento voluntario. Las órdenes para el movimiento voluntario se originan en zonas de asociación cortical. La corteza, los ganglios basales y el cerebelo funcionan en cooperación para planificar los movimientos. Los movimientos ejecutados por la corteza experimentan relevo a través de los haces corticoespinales y los haces corticobulbares hacia las neuronas motoras. El cerebelo proporciona retroalimentación para ajustar y suavizar el movimiento.

medio de experimentos de estimulación en pacientes sometidos a craneotomía bajo anestesia local, se han obtenido mapas de esta región que demuestran dónde se representan las diferentes partes del cuerpo en la circunvolución precentral. La figura 12-8 muestra el **homúnculo motor** con los pies en la parte superior de la circunvolución y la cara en la base. Las zonas faciales están representadas a ambos lados, pero el resto de la representación por lo general es unilateral y la zona motora cortical controla la musculatura en el lado opuesto del cuerpo. La representación cortical de cada parte del cuerpo tiene un tamaño proporcional a la destreza con la que esa parte se utiliza para el movimiento voluntario fino. Las regiones que intervienen en el habla y en los movimientos de la mano tienen un gran tamaño en la corteza; el empleo de la faringe, los labios y la lengua para formar palabras y de los dedos de las manos y los pulgares opuestos para manipular el ambiente son actividades en las que los seres humanos tienen destrezas especiales.

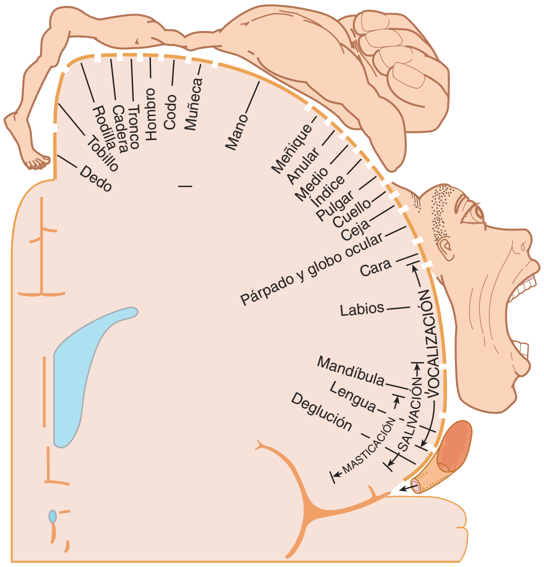


FIGURA 12-8 Homúnculo motor. La figura representa, en un corte coronal de la circunvolución precentral, la ubicación de la representación cortical de las diversas partes. El tamaño de las diversas partes es proporcional a la zona cortical dedicada a ellas. Compárese con la figura 8-9 que muestra el homúnculo sensorial. (Reproducida con autorización de Penfield W, Rasmussen G: *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, 1950.)

Las técnicas de imágenes del cerebro modernas como la **tomografía por emisión de positrones** (**PET**, *positive emission tomography*) y las **imágenes de resonancia magnética funcional** (**fMRI**, *functional magnetic resonance imaging*) se han utilizado para mapear la corteza e identificar las zonas motoras. La figura 12-9 muestra la activación de la región de la corteza motriz que corresponde a la mano mientras aprieta en forma repetida una pelota con la mano derecha o la izquierda.

Las células de las zonas motoras corticales están dispuestas en una **organización columnar**. La capacidad para desencadenar movimientos definidos de un solo músculo mediante la estimulación eléctrica de una columna dentro de M1 condujo a la noción de que esta zona intervenía en el control de los músculos individuales. Investigaciones más recientes han demostrado que las neuronas en varias columnas corticales se proyectan al mismo músculo; de hecho, la mayor parte de los estímulos activan más de un solo músculo. Además, las células de cada columna reciben impulsos sensitivos muy considerables desde la zona periférica en la cual producen

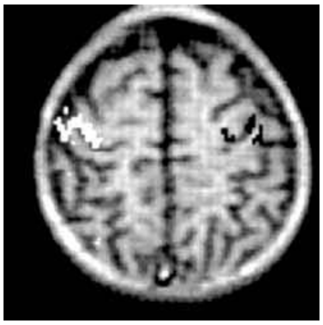


FIGURA 12-9 Zona de la mano de la corteza motora que se demuestra mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en un niño de siete años de edad. Los cambios en la intensidad de la señal, medidos utilizando un método llamado resonancia magnética ecoplanar, se deben a cambios del flujo, el volumen y la oxigenación de la sangre. Se dieron instrucciones al niño para que apretara de manera repetida una pelota de gomaespuma con una velocidad de dos a cuatro compresiones por segundo con la mano derecha o la izquierda. Los cambios en la actividad cortical mientras la pelota estaba en la mano derecha se muestran en negro. Los cambios en la actividad cortical mientras la pelota estaba en la mano izquierda se muestran en blanco. (Datos de Novotny EJ, et al: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in pediatric epilepsy. Epilepsia 1994;35(Supp 8):36.)

movimiento, lo que proporciona la base para el control retroalimentario del movimiento.

Algunos de estos impulsos pueden ser directos y algunos hacen relevos desde otras porciones de la corteza. La noción actual es que las neuronas M1 representan movimientos de grupos de músculos para diferentes zonas.

ZONA MOTORA SUPLEMENTARIA

La zona motora suplementaria se encuentra en el banco superior del surco del cíngulo o arriba del mismo sobre el lado interno del hemisferio. Se proyecta a la corteza motora primaria y también contiene un mapa del cuerpo; pero es menos preciso que en M1. La zona motora suplementaria puede participar principalmente en organizar o planificar las secuencias motrices, en tanto que el M1 ejecuta los movimientos. Las lesiones de esta región en los simios producen dificultades para llevar a cabo actividades complejas y dificultades con la coordinación bimanual.

Cuando los sujetos humanos cuentan números sin hablar, la corteza motora está quiescente, pero cuando dicen en voz alta los números conforme cuentan, el flujo sanguíneo aumenta en M1 y en la zona motora suplementaria. Por consiguiente, las dos regiones participan en el movimiento voluntario cuando los movimientos que se realizan son complejos y conllevan planificación.

CORTEZA PREMOTORA

La corteza premotora está situada anterior a la circunvolución precentral, en las superficies cortical externa e interna; también contiene un mapa somatotópico. Esta región recibe neuronas aferentes de regiones sensitivas de la corteza parietal y se proyecta a M1, la médula espinal y la formación reticular del tronco del encéfalo. Dicha región puede ocuparse de establecer la postura al inicio de un movimiento planificado y de lograr que el individuo se prepare para moverse. En su mayor parte participa en el control de los músculos proximales de la extremidad que son necesarios para orientar el cuerpo para el movimiento.

CORTEZA PARIETAL POSTERIOR

La región somatosensitiva y porciones relacionadas del lóbulo parietal posterior se proyectan a la corteza premotora. Las lesiones de la región somatosensitiva producen deficiencias del desempeño motor que se caracterizan por la incapacidad para ejecutar secuencias aprendidas de movimientos, como el comer con cuchillo y tenedor. Algunas de las neuronas se ocupan de dirigir las manos hacia un objeto y manipularlo, en tanto que otras se ocupan de la coordinación de las manos y los ojos. Como se señaló antes, las neuronas en esta corteza parietal posterior contribuyen a las vías descendentes que intervienen en el control motor.

PLASTICIDAD

Un descubrimiento notable que fue posible gracias a la PET y a la fMRI es que la corteza motora muestra la misma clase de plasticidad ya descrita para la corteza sensorial en el capítulo 8. Por ejemplo, las zonas de los dedos de la mano de la corteza motora contralateral aumentan de tamaño a medida que se aprende un patrón de movimiento rápido de los dedos de una mano: este cambio es detectable en una semana y máximo a las cuatro semanas. Las zonas corticales de los impulsos eferentes a otros músculos también aumentan de tamaño cuando el aprendizaje motor afecta a estos músculos. Cuando se produce una pequeña lesión isquémica focal en la región de la mano de la corteza motora de los simios, la zona de la mano puede reaparecer con restablecimiento de la función motora en una parte adyacente no lesionada de la corteza. Por ello, los mapas de la corteza motora no son inmutables y se modifican con la experiencia.

CONTROL DE MÚSCULOS AXILES Y DISTALES

En el tronco del encéfalo y en la médula espinal las vías y neuronas que se ocupan del control de los músculos esqueléticos del tronco (axil) y de las porciones proximales de las extremidades están situadas en las porciones internas o ventrales, en tanto que las vías y las neuronas que se ocupan del control de los músculos esqueléticos en las porciones distales de las extremidades están situadas en la porción externa. Los músculos axiles intervienen en los ajustes posturales y los movimientos burdos, en tanto que los músculos distales de las extremidades sirven para mediar los movimientos especializados finos. Así, por ejemplo, las neuronas de la porción interna del asta ventral inervan los músculos proximales de las extremidades, sobre todo los flexores, en tanto que las neuronas del asta ventral lateral inervan los músculos distales de las extremidades. Asimismo, el haz corticoespinal y las vías descendentes internas del tronco del encéfalo (haz tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) se ocupan de los ajustes de los músculos proximales y la postura, en tanto que los haces corticoespinales y rubroespinales externos se ocupan de los músculos distales de la extremidad y, sobre todo, en el caso del haz corticoespinal externo, de los movimientos voluntarios especializados. Desde la perspectiva filogenética las vías externas son más recientes.

HACES CORTICOESPINAL Y CORTICOBULBAR

La organización somatotópica que se acaba de describir para la corteza motora se continúa en todas las vías desde la corteza hasta las neuronas motoras. Los axones de las neuronas de la corteza motora que se proyectan a las neuronas motoras de la médula espinal forman los **haces corticoespinales**, un fascículo de tamaño considerable de alrededor de 1 millón de fibras. Casi 80% de estas fibras cruzan la línea media en las pirámides medulares para formar el **haz corticoespinal externo** (fig. 12-10). El 20% restante está constituido por el **haz corticoespinal ventral**, que no cruza la línea media hasta que llega al nivel de la médula espinal en la cual termina. Las neuronas del haz corticoespinal externo forman conexiones monosinápticas con las neuronas motoras, sobre todo las que se ocupan de movimientos especializados. Muchas neuronas del haz corticoespinal también forman sinapsis con las interneuronas medulares que preceden a las neuronas motoras; esta vía indirecta es importante para coordinar grupos de músculos.

La trayectoria desde la corteza hasta la médula espinal pasa a través de la **corona radiada** hacia la extremidad posterior de la **cápsula interna**. En el mesencéfalo cruzan el **pedúnculo cerebral** y la protuberancia anular basal hasta que llegan a las **pirámides bulbares** en su camino hacia la médula espinal.

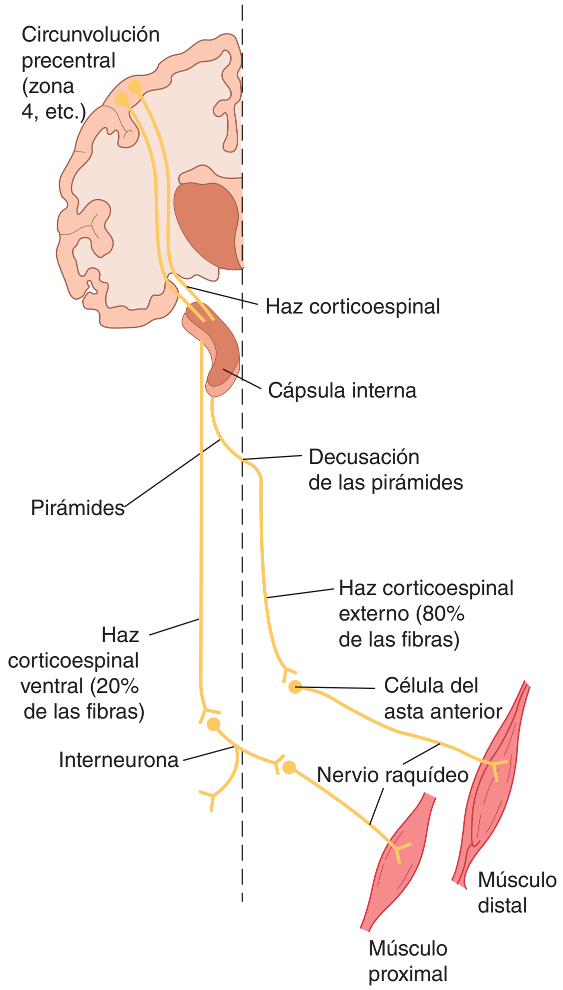

Circunvolución precentral (zona 4, etc.)
Haz corticoespinal
Cápsula interna
Decusación de las pirámides
Pirámides
Haz corticoespinal externo (80% de las fibras)
Haz corticoespinal ventral (20% de las fibras)
Célula del asta anterior
Interneurona
Nervio raquídeo
Músculo distal
Músculo proximal

FIGURA 12-10 **Los haces corticoespinales.** Este haz se origina en la circunvolución precentral y pasa a través de la cápsula interna. La mayor parte de las fibras se cruzan en las pirámides y descienden en la sustancia blanca externa de la médula espinal para formar la división lateral del haz que puede formar conexiones monosinápticas con las neuronas motoras medulares. La división ventral del haz se mantiene sin cruzarse hasta llegar a la médula espinal, donde los axones terminan en las interneuronas raquídeas precedentes a las neuronas motoras.

El **haz corticobulbar** consta de las fibras que pasan desde la corteza motora hasta las neuronas motoras en los núcleos trigémino, facial e hipogloso. Las neuronas corticobulbares terminan directamente en los núcleos de pares craneales o en sus interneuronas antecedentes dentro del tronco del encéfalo. Sus axones cruzan a través del origen de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral (medial a las neuronas del haz corticoespinal), para descender con las fibras del haz corticoespinal en la protuberancia anular y el bulbo raquídeo.

El sistema motor puede dividirse en neuronas motoras inferiores y superiores. Las **neuronas motoras inferiores** designan las neuronas motoras medulares y craneales que inervan directamente los músculos esqueléticos. Las **neuronas motoras superiores** son aquellas que están en la corteza y el tronco del encéfalo y que activan a las neuronas motoras inferiores. Las respuestas fisiopatológicas a la lesión de las neuronas motoras inferiores y superiores son muy distintivas (Recuadro clínico 12-5).

ORÍGENES DE LOS HACES CORTICOESPINAL Y CORTICOBULBAR

Las neuronas de los haces corticoespinal y corticobulbar tienen forma piramidal y están situadas en la capa V de la corteza cerebral (cap. 14). Las zonas corticales en las cuales se originan estos haces fueron identificadas mediante la estimulación eléctrica que producía el movimiento definido inmediato. Alrededor de 31% de las neuronas del haz corticoespinal provienen de la corteza motora primaria. Las cortezas premotora y motora suplementaria contribuyen a 28% de las neuronas del haz corticoespinal. El 40% restante de las neuronas del haz corticoespinal se origina en el lóbulo parietal de la región somatosensitiva primaria de la circunvolución poscentral.

FUNCIÓN EN EL MOVIMIENTO

El sistema corticoespinal y corticobulbar es la principal vía para iniciar el movimiento voluntario especializado. Eso no significa que el movimiento, incluso el movimiento fino, sea imposible sin ella. Los vertebrados que no son mamíferos básicamente no tienen un sistema corticoespinal y corticobulbar, pero se mueven con gran agilidad. Los gatos y los perros se paran, caminan y corren después de la destrucción completa de este sistema. Sólo en los primates se producen disfunciones relativamente notables.

La sección cuidadosa de las pirámides para producir una destrucción muy selectiva del haz corticoespinal externo en los primates de laboratorio produce la pérdida inmediata y persistente de la capacidad para sujetar objetos pequeños entre los dos dedos y para hacer movimientos aislados de la muñeca. Sin embargo, el animal todavía puede utilizar la mano de una manera burda y puede pararse y caminar. Estas disfunciones son compatibles con la pérdida del control de la musculatura distal de las extremidades, que se ocupan de los movimientos diestros finos. Por otra parte, las lesiones del haz corticoespinal ventral producen deficiencias musculares axiles que causan dificultades con el equilibrio, la marcha y el trepar.

VÍAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO QUE INTERVIENEN EN LA POSTURA Y EN EL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

Como se señaló antes, las neuronas motoras medulares están organizadas de manera que las que inervan la mayor parte de los músculos proximales están situadas más internas y las que inervan los músculos más distales están situadas en una porción más externa. Esta organización también se refleja en las vías descendentes del tronco del encéfalo (fig. 12-11).

VÍAS INTERNAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

Estas vías internas del tronco del encéfalo, que funcionan en armonía con el haz corticoespinal ventral, son los haces **reticuloespinal, vestibuloespinal** y **tectoespinal de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo**. Estas vías descienden en los cordones ventrales ipsolaterales de la médula espinal y terminan de forma predominante en interneuronas y neuronas proprioespinales largas en la porción ventromedial del haz ventral para controlar los músculos axiles y

RECUADRO CLÍNICO 12-5

Lesión de neurona motora inferior en comparación a superior

Las **neuronas motoras inferiores** son aquellas cuyos axones terminan en los músculos esqueléticos. El daño a estas neuronas se relaciona con **parálisis flácida**, **atrofia muscular**, **fasciculaciones** (contracciones musculares visibles que aparecen como aleteos bajo la piel), **hipotonía** (disminución del tono muscular) e **hiporreflexia** o **arreflexia**. Un ejemplo de una enfermedad que produce lesión de la neurona motora inferior es la **esclerosis lateral amiotrófica** (**ALS**). "Amiotrófica" significa "no nutrición del músculo" y describe la atrofia que los músculos experimentan por el desuso. "Esclerosis" se refiere a la dureza que se percibe cuando un patólogo examina la médula espinal en la necropsia. La dureza se debe a la proliferación de los astrocitos y la fibrosis de los cordones externos de la médula espinal. La esclerosis lateral amiotrófica es una degeneración progresiva y selectiva de las neuronas motoras α. A esta enfermedad letal se le conoce como **enfermedad de Lou Gehrig** en recuerdo a un famoso jugador de béisbol estadounidense que murió por ALS. La incidencia anual mundial de ALS se ha estimado en 0.5 a 3 casos por 100 000 personas. La enfermedad no tiene límites raciales, socioeconómicos o étnicos. La esperanza de vida de los pacientes con ALS suele ser de tres a cinco años después del diagnóstico. La ALS se diagnostica más a menudo en personas de mediana edad y afecta a varones con más frecuencia que a mujeres. La mayoría de los casos de ALS son de origen esporádico; sin embargo, 5 a 10% de los casos tienen un vínculo familiar. Las posibles causas comprenden virus, neurotoxinas, metales pesados, defectos de DNA (sobre todo en la ALS familiar), anomalías del sistema inmunitario y anomalías enzimáticas. Alrededor de 40% de los casos familiares tienen una mutación del gen para la superóxido dismutasa de Cu/Zn (*SOD-1*) en el cromosoma 21. La SOD es un depurador de radicales libres que reduce la lesión oxidativa. Un gen de *SOD-1* defectuoso permite la acumulación de los radicales libres y la destrucción de las neuronas. Algunos datos indican aumento de la excitabilidad de los núcleos cerebelosos profundos como consecuencia de que la inhibición de **conductos de potasio (SK) activados por calcio de pequeña conductancia** contribuye a la aparición de la ataxia cerebelosa.

Las **neuronas motoras superiores** suelen designar las neuronas del haz corticoespinal que inervan las neuronas motoras medulares, pero también comprenden neuronas del tronco del encéfalo que controlan a las neuronas motoras medulares. El daño de estas neuronas en un principio hace que los músculos se tornen débiles y flácidos pero tarde o temprano conducen a espasticidad, **hipertonía** (aumento de la resistencia al movimiento pasivo), reflejos miotáticos hiperactivos y reflejo extensor plantar anormal (signo de Babinski positivo). El signo de Babinski es la dorsiflexión del dedo gordo del pie y la separación de los demás dedos cuando se rasca la superficie externa de la planta del pie. En los adultos, la respuesta normal a esta estimulación es la flexión plantar de todos los dedos del pie. Se considera que el signo de Babinski es un reflejo de retirada flexora que normalmente es controlado por el sistema corticoespinal externo. Es útil para localizar los procesos patológicos, pero se desconoce su importancia fisiológica. Sin embargo, en los lactantes cuyos haces corticoespinales no están bien desarrollados, la dorsiflexión del dedo gordo y la separación de los otros dedos es la respuesta natural a los estímulos aplicados a la planta del pie.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Uno de los pocos fármacos que ha mostrado un enlentecimiento moderado del avance de la ALS es el **riluzol**, un fármaco que abre los conductos de SK. La espasticidad relacionada con la enfermedad de la neurona motora puede reducirse con el relajante muscular **baclofeno** (un derivado de GABA); en algunos casos, se administra una infusión de baclofeno en la subaracnoides a través de una bomba lumbar implantada. La espasticidad también puede tratarse con **tizanidina**, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 de acción central; se piensa que su eficacia se debe al aumento de la inhibición presináptica de las neuronas motoras medulares. La **toxina botulínica** también está aprobada para el tratamiento de la espasticidad; esta toxina actúa uniéndose a los receptores de las terminaciones nerviosas colinérgicas para disminuir la liberación de acetilcolina y causar bloqueo neuromuscular.

proximales. Algunas neuronas de la vía interna forman sinapsis directas con las neuronas motoras que controlan los músculos axiles.

Los haces vestibuloespinales internos y externos intervienen en la función vestibular y se describen brevemente en el capítulo 10. El haz interno se origina en los núcleos vestibulares interno e inferior y se proyecta a ambos lados a las neuronas motoras medulares cervicales que controlan la musculatura del cuello. El haz externo se origina en los núcleos vestibulares externos y se proyecta en el mismo lado a las neuronas de todos los niveles medulares. Activa las neuronas motoras que inervan los músculos antigravedad (p. ej., los extensores proximales de la extremidad) para controlar la postura y el equilibrio.

Los haces reticuloespinales de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo se proyectan a todos los niveles medulares; intervienen en el mantenimiento de la postura y en la modulación del tono muscular, sobre todo a través de una neurona aferente hacia las neuronas motoras γ. Las neuronas reticuloespinales de la protuberancia anular son principalmente excitadoras y las neuronas reticuloespinales del bulbo raquídeo son principalmente inhibidoras.

El haz tectoespinal se origina en el colículo superior del mesencéfalo. Se proyecta a la médula espinal cervical contralateral para controlar los movimientos de la cabeza y los ojos.

VÍA EXTERNA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

El principal control de los músculos distales se origina en el haz corticoespinal externo, pero las neuronas dentro del núcleo rojo del mesencéfalo cruzan la línea media y se proyectan a las interneuronas

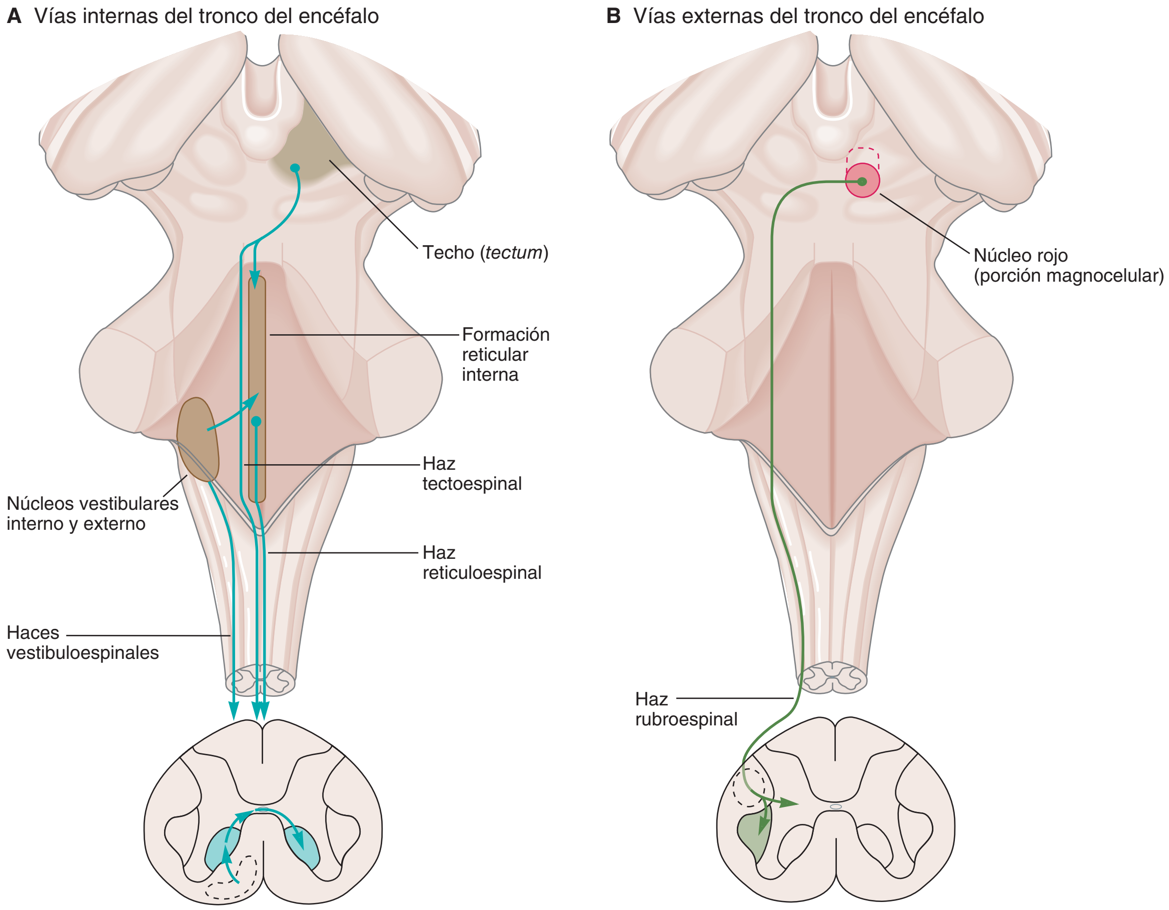

A Vías internas del tronco del encéfalo
Techo (*tectum*)
Formación reticular interna
Haz tectoespinal
Núcleos vestibulares interno y externo
Haz reticuloespinal
Haces vestibuloespinales
B Vías externas del tronco del encéfalo
Núcleo rojo (porción magnocelular)
Haz rubroespinal

FIGURA 12-11 Vías descendentes internas y externas del tronco del encéfalo en el control motor. A) Las vías internas (reticuloespinales, vestibuloespinales y tectoespinales) terminan en la región ventromedial de la sustancia gris medular y controlan los músculos axiles y proximales. **B)** La vía externa (rubroespinal) termina en la zona dorsolateral de la sustancia gris medular y controla los músculos distales. (De Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

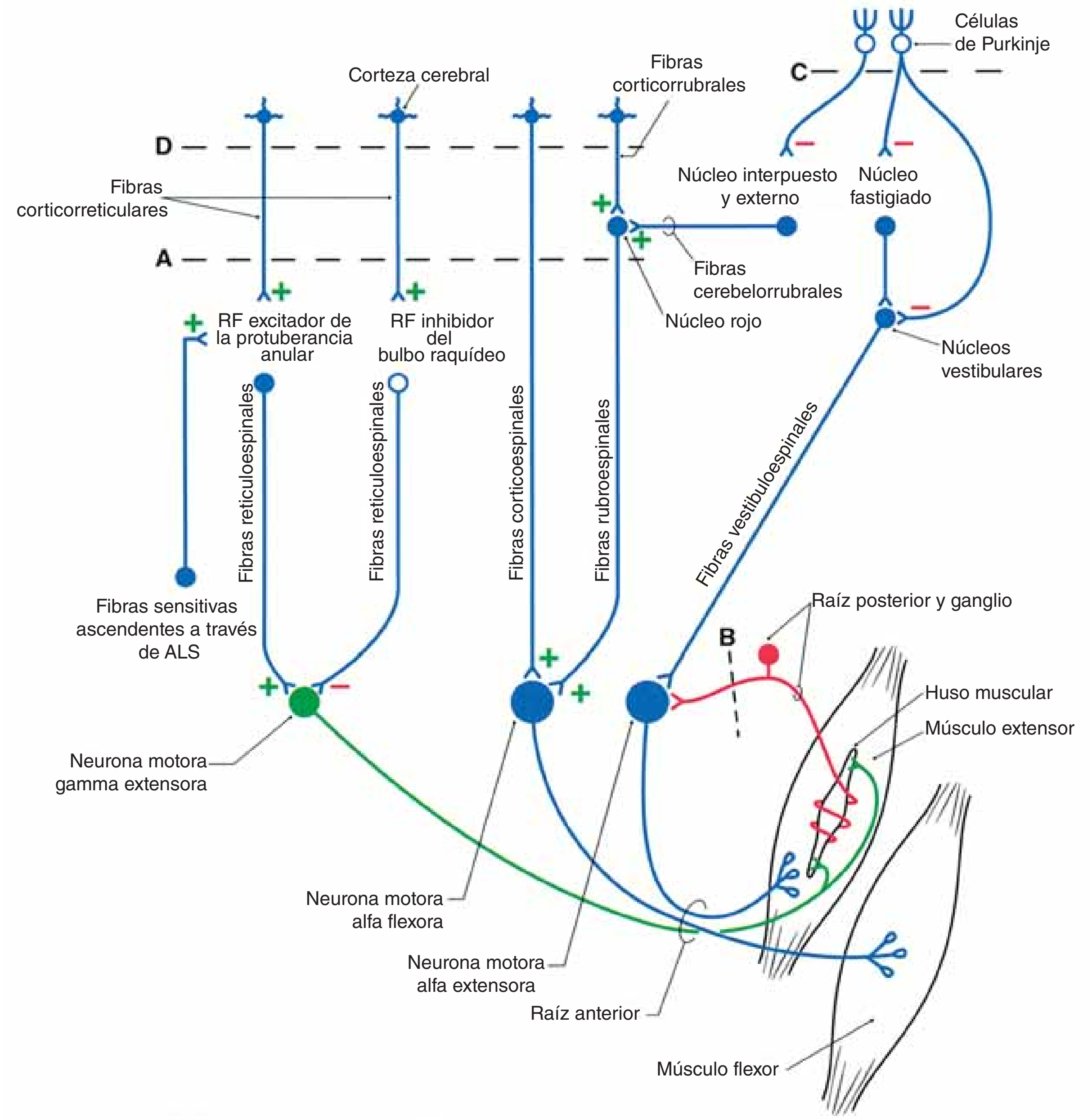
en la porción dorsolateral del asta ventral espinal para también influir en las neuronas motoras que controlan los músculos distales de la extremidad. Este **haz rubroespinal** excita a las neuronas motoras flexoras e inhibe a las neuronas motoras extensoras. Esta vía no es muy prominente en el ser humano, pero participa en la postura típica de la rigidez de descorticación (véase adelante).

SISTEMAS REGULADORES DE LA POSTURA

En el animal intacto, las respuestas motoras individuales están sumergidas en el patrón total de la actividad motriz. Cuando se efectúa una sección transversal del eje neural, las actividades integradas por debajo de la sección se interrumpen, o se liberan, del control de los centros encefálicos superiores y a menudo parecen acentuarse. La liberación de este tipo, un principio fundamental en neurología, puede deberse en algunas situaciones a la eliminación de un control inhibidor por los centros neurales superiores. Una causa más importante de la hiperactividad manifiesta es la pérdida de la diferenciación de la reacción de manera que ya no encaja en el patrón más amplio de actividad motora. La investigación mediante el empleo de modelos animales ha permitido obtener información sobre la participación de los mecanismos corticales y del tronco del encéfalo que intervienen en el control del movimiento voluntario y la postura. Las deficiencias del control motor que se observan después de diversas lesiones son parecidas a las que se observan en seres humanos con daño de las mismas estructuras.

DESCEREBRACIÓN

Una transección completa del tronco del encéfalo entre los colículos superior e inferior permite a las vías del tronco del encéfalo funcionar independientemente de sus impulsos provenientes de las estructuras cerebrales superiores. A esto se le denomina **descerebración mesocolicular** y se representa de forma esquemática en la figura 12-12 mediante la línea punteada marcada A. Esta lesión interrumpe todos los impulsos provenientes de la corteza (haces corticoespinal y corticobulbar) y el núcleo rojo (haz rubroespinal), principalmente a los músculos distales de las extremidades. Las vías reticuloespinales excitadoras e inhibidoras (sobre todo a los músculos extensores posturales) se mantienen intactas. La dominancia del impulso desde las vías sensitivas ascendentes a la vía reticuloespinal excitadora da por resultado hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades, a lo que se le llama **rigidez de descerebración**. Esto se parece a lo que sobreviene después de una **hernia transtentorial** debida a una lesión supratentorial. La herniación transtentorial puede ocurrir en pacientes con tumores de gran tamaño o con una hemorragia en el

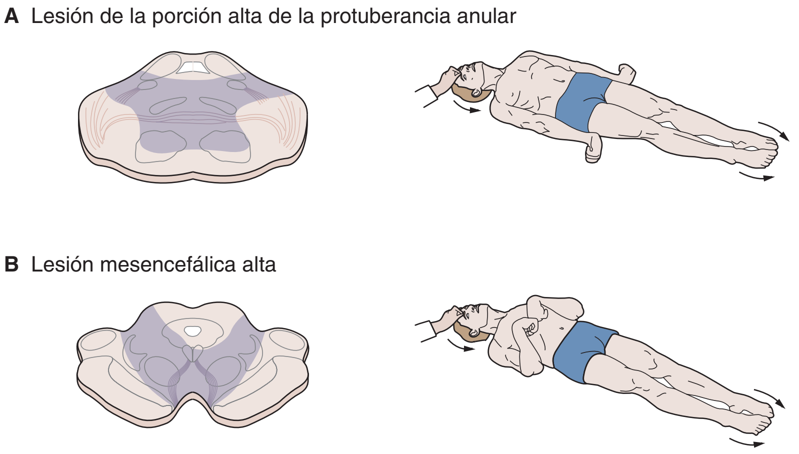

Células
de Purkinje
C
Corteza cerebral
Fibras
corticorrubrales
D
Fibras
corticorreticulares
Núcleo interpuesto
y externo
Núcleo
fastigiado
+
−
A
Fibras
cerebelorrubrales
Núcleo rojo
RF excitador de
la protuberancia
anular
RF inhibidor
del
bulbo raquídeo
Núcleos
vestibulares
Fibras reticuloespinales
Fibras reticuloespinales
Fibras corticoespinales
Fibras rubroespinales
Fibras vestibuloespinales
Fibras sensitivas
ascendentes a través
de ALS
Raíz posterior y ganglio
B
Huso muscular
Músculo extensor
Neurona motora
gamma extensora
Neurona motora
alfa flexora
Neurona motora
alfa extensora
Raíz anterior
Músculo flexor

Lesión/respuesta motora
A = Rigidez de extensores de todas las extremidades, rigidez/postura de descerebración
A+B = Relajación de la rigidez de extensores de la extremidad con la raíz seccionada
A+C = Intensificación leve de la rigidez de descerebración en comparación con A
A+C+B = Ninguna relajación de la rigidez de descerebración
D = Flexión de extremidades superiores, extensión de extremidades inferiores, rigidez/postura de descorticación

FIGURA 12-12 Un esquema de circuito que representa las lesiones infligidas a animales de experimentación para reproducir las disfunciones de descerebración y descorticación en seres humanos. Las transecciones bilaterales se señalan con las líneas punteadas A, B, C y D. La descerebración es al nivel mesocolicular (A), la descorticación es rostral al colículo superior, raíces dorsales seccionadas para una extremidad (B) y resección del lóbulo anterior del cerebelo (C). El objetivo fue identificar los sustratos anatómicos que intervienen en la rigidez y la postura de descerebración o descorticación en seres humanos con lesiones que aíslan el proencéfalo del tronco del encéfalo o separan el tronco del encéfalo rostral del caudal y la médula espinal. (Reproducida con autorización de Haines DE [editor]: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. Elsevier, 2006.)

hemisferio cerebral. La figura 12-13A muestra la postura típica de tal paciente. En el Recuadro clínico 12-6 se describen las complicaciones relacionadas con la herniación transtentorial.

En los gatos con descerebración mesocolicular, la sección de las raíces dorsales para una extremidad (línea punteada marcada B en la fig. 12-12) elimina de inmediato la hiperactividad de los músculos extensores. Esto indica que la rigidez de descerebración es la espasticidad debida a la facilitación del reflejo de estiramiento o miotático. Es decir, los impulsos excitadores de la vía reticuloespinal activan a las neuronas motoras γ las cuales de manera indirecta activan a las


A Lesión de la porción alta de la protuberancia anular

B Lesión mesencefálica alta

FIGURA 12-13 Posturas de descerebración y descorticación. A) La lesión del mesencéfalo inferior y la protuberancia anular superior producen postura de descerebración en la cual las extremidades inferiores quedan extendidas con los dedos de los pies apuntando hacia dentro y las extremidades superiores quedan extendidas con los dedos de las manos flexionados y los antebrazos en pronación. El cuello y la cabeza están extendidos. **B)** La lesión en el mesencéfalo superior puede causar postura de descorticación en la cual las extremidades superiores quedan flexionadas, las extremidades inferiores extendidas con los dedos apuntando un poco hacia dentro y la cabeza en extensión. (Con modificaciones de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

neuronas motoras α (a través de la actividad aferente del fascículo Ia). A esto se le llama **circuito gamma**.

Se desconoce el lugar exacto donde se originan en la corteza cerebral las fibras que inhiben los reflejos miotáticos. En determinadas condiciones, la estimulación del borde anterior de la circunvolución precentral puede causar inhibición de los reflejos miotáticos y movimientos evocados desde la corteza.

Esta región, que también se proyecta a los ganglios basales, se ha denominado **franja supresora**.

RECUADRO CLÍNICO 12-6

Hernia transtentorial

Las lesiones expansivas por tumores de gran tamaño, hemorragias, apoplejías o abscesos en el hemisferio cerebral pueden desplazar el gancho del lóbulo temporal sobre el borde de la tienda del cerebelo, comprimiendo el par craneal III ipsolateral (**hernia transtentorial**). Antes de la hernia estos pacientes experimentan una disminución del nivel de conciencia, letargo, reacción débil de las pupilas, desviación del ojo en una posición "hacia abajo y afuera", reflejos hiperactivos y signo de Babinski bilateral (por compresión del haz corticoespinal ipsolateral). Después del prolapso del cerebro, los pacientes están descerebrados y en estado de coma, tienen dilatación fija de las pupilas y no presentan movimientos oculares. Cuando el daño se extiende al mesencéfalo, sobreviene un **tipo de respiración de Cheyne-Stokes**, el cual se caracteriza por una respiración de profundidad cambiante con periodos interpuestos de apnea. Tarde o temprano se pierde la función bulbar, cesa la respiración y no es probable el restablecimiento. Las masas hemisféricas más cercanas a la línea media comprimen la formación reticular talámica y pueden causar coma antes que se presenten los hallazgos oculares (**hernia central**). A medida que aumenta la masa, resulta afectada la función mesencefálica, se dilatan las pupilas y sobreviene una postura de descerebración. Conforme avanza la hernia, se pierden las funciones pontovestibulares y luego las respiratorias bulbares.

También hay indicios de que la rigidez de descerebración conduce a la activación directa de las neuronas motoras α. Si se extirpa el lóbulo anterior del cerebelo a un animal descerebrado (línea punteada marcada C en la fig. 12-12), la hiperactividad de los músculos extensores se acentúa (**rigidez de descerebelación**). Esta sección elimina la inhibición cortical del núcleo fastigiado del cerebelo y de manera secundaria aumenta la excitación hacia los núcleos vestibulares. La sección subsiguiente de la raíz dorsal no invierte la rigidez; por consiguiente, se debía a la activación de las neuronas motoras α independientes del circuito gamma.

DESCORTICACIÓN

La eliminación de la corteza cerebral (**descorticación**), línea punteada marcada con D en la figura 12-12 produce **rigidez de descorticación** que se caracteriza por flexión de las extremidades superiores al nivel del codo e hiperactividad de los extensores en las extremidades inferiores (fig. 12-13B). La flexión se debe a la excitación rubroespinal de los músculos flexores en las extremidades superiores; la hiperextensión de las inferiores se debe a los mismos cambios que ocurren después de la descerebración mesocolicular.

Se observa rigidez de descorticación en el lado hemipléjico después de hemorragias o trombosis en la cápsula interna. Probablemente por su anatomía, las arterias pequeñas en la cápsula interna son muy propensas a romperse o a la obstrucción trombótica de manera que este tipo de rigidez de descorticación es muy frecuente. Sesenta por ciento de las hemorragias intracerebrales ocurren en la cápsula interna, por contraposición a 10% en la corteza cerebral, 10% en la protuberancia anular, 10% en el tálamo y 10% en el cerebelo.

GANGLIOS BASALES

ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES

El término **ganglios basales** (o **núcleos basales**) se aplica a cinco estructuras interactivas a cada lado del cerebro (fig. 12-14). Estas son el **núcleo caudado**, el **putamen** y el **globo pálido** (tres grandes masas nucleares subyacentes al manto cortical), el **núcleo subtalámico** y la **sustancia negra**. El núcleo caudado y el putamen en con-

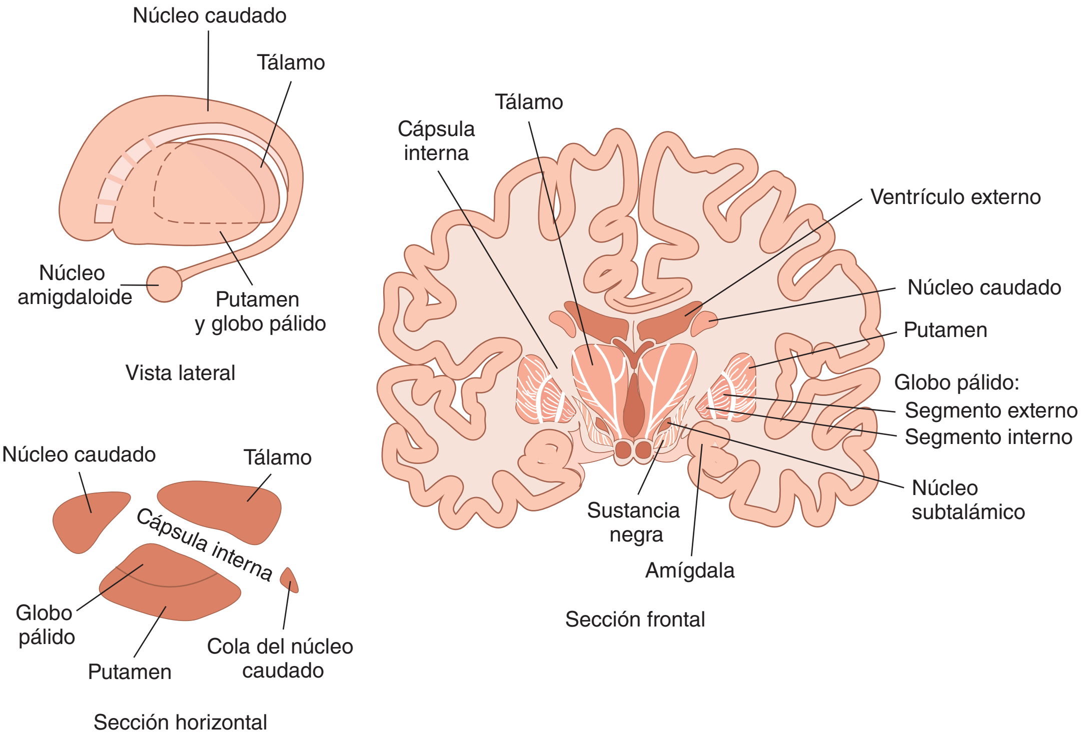

Núcleo caudado
Tálamo
Núcleo amigdaloide
Putamen y globo pálido
Vista lateral
Núcleo caudado
Tálamo
Cápsula interna
Globo pálido
Putamen
Cola del núcleo caudado
Sección horizontal
Tálamo
Cápsula interna
Ventrículo externo
Núcleo caudado
Putamen
Globo pálido:
Segmento externo
Segmento interno
Núcleo subtalámico
Sustancia negra
Amígdala
Sección frontal

FIGURA 12-14 **Los ganglios basales.** Los ganglios basales constan del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido así como el núcleo subtalámico y la sustancia negra funcionalmente relacionados. La sección frontal (coronal) muestra la ubicación de los ganglios basales en relación con las estructuras circundantes.

junto forman el **cuerpo estriado**; el putamen y el globo pálido en conjunto forman el **núcleo lenticular**.

El globo pálido se divide en segmentos externo e interno (GPe y GPi); las dos regiones contienen neuronas GABAérgicas inhibidoras. La sustancia negra se divide en una **porción compacta** que utiliza dopamina como neurotransmisor y una **porción reticulada** que utiliza GABA como neurotransmisor. Existen por los menos cuatro tipos de neuronas dentro del cuerpo estriado; alrededor de 95% de éstas son neuronas espinosas medianas que utilizan al GABA como neurotransmisor. Todas las neuronas estriatales restantes son interneuronas espinosas las cuales difieren en cuanto a tamaño y neurotransmisores: grandes (acetilcolina), medianas (somatostatina) y pequeñas (GABA).

En la **figura 12-15** se muestran las principales conexiones aferentes y eferentes y del interior de los ganglios basales junto con los neurotransmisores que se encuentran en esas vías. Existen dos fibras aferentes principales que llegan a los ganglios basales; ambas son excitadoras (glutamato) y terminan en el cuerpo estriado. Provienen de una amplia región de la corteza cerebral (**vía corticoestriada**) y los núcleos intralaminares del tálamo (**vía talamoestriatal**). Las dos principales fibras eferentes de los ganglios basales se derivan de la porción reticulada del GPi y de la sustancia negra. Las dos son inhibidoras (GABAérgicas) y las dos se proyectan hacia el tálamo. Desde el tálamo, hay una proyección excitadora (posiblemente glutamato) a la corteza prefrontal y premotora. Esto completa un circuito ganglio-talámico corticobasal completo.

Las conexiones dentro de los ganglios basales comprenden una **proyección nigroestriatal** dopaminérgica desde la porción compacta de la sustancia negra hasta el cuerpo estriado y una proyección GABAérgica desde el cuerpo estriado hasta la porción reticulada de la sustancia negra. Hay una proyección inhibidora desde el cuerpo estriado hasta el GPe y el GPi. El núcleo subtalámico recibe impulsos inhibidores del GPe y a su vez este núcleo tiene una proyección excitadora (glutamato) tanto hacia el GPe como hacia el GPi.

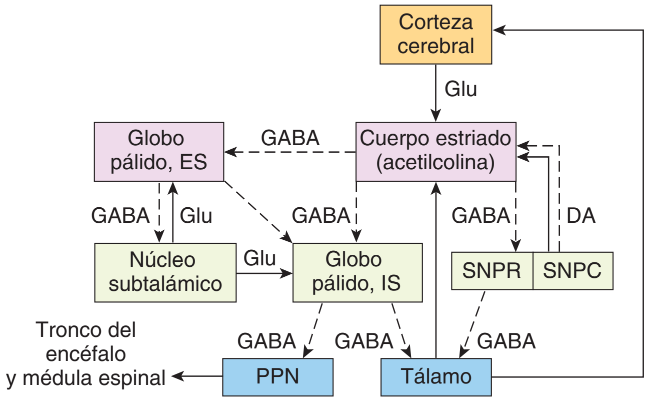

Corteza cerebral
Glu
Globo pálido, ES
GABA
Cuerpo estriado (acetilcolina)
GABA
Glu
GABA
GABA
DA
Núcleo subtalámico
Glu
Globo pálido, IS
SNPR
SNPC
Tronco del encéfalo y médula espinal
GABA
GABA
GABA
PPN
Tálamo

FIGURA 12-15 **Representación esquemática de las conexiones principales de los ganglios basales.** Las líneas continuas indican vías excitadoras, las líneas discontinuas indican vías inhibidoras. Se indican los transmisores en las vías, cuando se conocen. DA, dopamina; Glu, glutamato. La acetilcolina es el transmisor producido por las interneuronas en el cuerpo estriado. ES, segmento externo; IS, segmento interno; PPN, núcleos pontopedunculares; SNPC, sustancia negra, porción compacta; SNPR, sustancia negra, porción reticulada. El núcleo subtalámico también se proyecta hacia la porción compacta de la sustancia negra; esta vía se ha omitido con fines de claridad.

FUNCIÓN

Las neuronas en los ganglios basales, al igual que las presentes en las porciones externas de los hemisferios cerebelosos, se descargan antes que comiencen los movimientos. Esta observación, más el análisis minucioso de los efectos de las enfermedades del ganglio basal en el ser humano y los efectos de los fármacos que destruyen las neuronas dopaminérgicas en los animales, han llevado a la noción de que los ganglios basales intervienen en la planificación y programación del movimiento o en términos más amplios, en los procesos por los cuales un pensamiento abstracto es convertido en una acción voluntaria (fig. 12-7). Influyen en la corteza motora a través del tálamo; y las vías corticoespinales proporcionan la vía común final a las neuronas motoras. Además, el GPi se proyecta a los núcleos presentes en el tronco del encéfalo y desde ahí hasta las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Los ganglios basales, sobre todo los núcleos caudados, también participan en algunos procesos cognitivos. Posiblemente a causa de las interconexiones de este núcleo con las porciones frontales de la neocorteza, las regiones de los núcleos caudados alteran el desempeño de las pruebas que implican inversión de objetos y alternación tardía. Además, las lesiones de la cabeza del núcleo caudado izquierdo pero no del derecho y la sustancia blanca cercana en los seres humanos se asocia a una forma disártrica de afasia la cual se parece a la afasia de Wernicke (véase cap. 15).

ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS BASALES EN EL SER HUMANO

Tres vías bioquímicas diferentes en los ganglios basales normalmente operan de una forma equilibrada: 1) el sistema dopaminérgico nigroestriatal, 2) el sistema colinérgico intraestriatal y 3) el sistema GABAérgico, que se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el globo pálido y la sustancia negra. Cuando una o más de estas vías se vuelven disfuncionales, ocurren anomalías motoras características. Las enfermedades de los ganglios basales desencadenan dos tipos generales de trastornos: **hipercinéticos** e **hipocinéticos**. Los trastornos hipercinéticos son aquellos en los cuales el movimiento es excesivo y anormal, y comprenden corea, atetosis y balismo. Las anomalías hipocinéticas comprenden acinesia y bradicinesia.

La **corea** se caracteriza por los movimientos de "danza" involuntarios y rápidos. La **atetosis** se caracteriza por los movimientos continuos lentos e inquietos. Los movimientos coreiformes y atetósicos se han vinculado al inicio de los movimientos voluntarios que ocurren de una manera involuntaria y desorganizada. En el **balismo**, se manifiestan movimientos involuntarios de aleteo, intensos y violentos. La **acinesia** es la dificultad para iniciar el movimiento y la disminución espontánea del movimiento. La **bradicinesia** es la lentitud del movimiento.

Además de la enfermedad de Parkinson, que se describe adelante, hay otros trastornos diversos que se caracterizan por disfunción dentro de los ganglios basales. Algunos de éstos se muestran en el Recuadro clínico 12-7. La **enfermedad de Huntington** es una de un número creciente de enfermedades genéticas humanas que afectan al sistema nervioso caracterizada por la **expansión repetida de trinucleótidos**. La mayor parte de éstas consisten en repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG) (cuadro 12-1), pero una consiste en repeticiones de CGG y otra en repeticiones de CTG (la T designa a la timina). Todas estas se encuentran en los exones; sin embargo, una repetición GAA en un intrón se relaciona con la ataxia de Friedreich. Asimismo, hay datos preliminares indicativos de que los números crecientes de repeticiones de 12 nucleótidos conllevan una forma infrecuente de epilepsia.

CUADRO 12-1 Ejemplos de enfermedades que se caracterizan por repetición de trinucleótidos

Enfermedad	Repetición de trinucleótido expandida	Proteína afectada
Enfermedad de Huntington	CAG	Huntington
Ataxia espinocerebelosa de tipos 1, 2, 3, 7	CAG	Ataxina 1, 2, 3, 7
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	CAG	Subunidad α_{1A} del conducto de Ca^{2+}
Atrofia dentadorrubral-palidolusiana	CAG	Atrofina
Atrofia muscular espinobulbar	CAG	Detector de andrógeno
Síndrome de cromosoma X frágil	CGG	FMR-1
Distrofia miotónica	CTG	Proteína cinasa de DM
Ataxia de Friedreich	GAA	Frataxina

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La **enfermedad de Parkinson** tiene manifestaciones hipocinéticas e hipercinéticas. Originalmente fue descrita en 1817 por James Parkinson y a él se debe su nombre. Es la primera enfermedad cuya causa identificada es una deficiencia de un neurotransmisor específico (Recuadro clínico 12-8). En la década de 1960 se demostró que la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. Las fibras que van al putamen (parte del cuerpo estriado) son las afectadas con mayor frecuencia.

Las manifestaciones hipocinéticas de la enfermedad de Parkinson son acinesia y bradicinesia en tanto que las manifestaciones hipercinéticas son **rigidez en rueda dentada** y **temblor en reposo**. La ausencia de actividad motora y la dificultad para iniciar movimientos voluntarios resultan notables. Hay una disminución de los movimientos normales inconscientes como la oscilación de los brazos durante la marcha, el panorama de la expresividad facial relacionada con el contenido emocional del pensamiento y el lenguaje y las múltiples acciones y gestos "nerviosos" que ocurren en todos nosotros. La rigidez es diferente a la espasticidad en que la descarga de la neurona motora aumenta tanto hacia los músculos agonistas como hacia los antagonistas.

Al movimiento pasivo de una extremidad hay una resistencia plástica similar a un difunto que se ha comparado con doblar un

RECUADRO CLÍNICO 12-7

Enfermedades de los ganglios basales

El daño detectable inicial en la **enfermedad de Huntington** es en las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado. Esta pérdida de esta vía GABAérgica al segmento externo del globo pálido libera la inhibición, permitiendo que sobrevengan las manifestaciones hipercinéticas de la enfermedad. Un signo inicial es la trayectoria torpe de la mano cuando trata de tocar un punto, sobre todo hacia el final del contacto. Más tarde, aparecen **movimientos coreiformes** hipercinéticos que aumentan en forma gradual hasta que incapacitan el paciente. El lenguaje se vuelve farfullante y luego incomprensible y la demencia progresiva va seguida de muerte, por lo general en los 10 a 15 años luego del inicio de los síntomas. La enfermedad de Huntington afecta a cinco de cada 100 000 personas en el mundo. Se hereda como un trastorno autosómico dominante y su inicio por lo general es entre los 30 y los 50 años de edad. El gen anormal que interviene en la enfermedad está situado cerca del extremo del brazo corto del cromosoma 4. En condiciones normales contiene 11 a 34 repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG), cada una de las cuales codifica la síntesis de glutamina. En los pacientes con enfermedad de Huntington, esta cifra aumenta a 42 a 86 o más copias y cuanto mayor es el número de repeticiones, tanto más temprana es la edad de inicio y más rápido el avance de la enfermedad. El gen codifica la síntesis de **huntingtina**, proteína cuya función se desconoce. Se forman agregados de proteína no bien soluble, tóxicos, en los núcleos de las células y en otras partes. Sin embargo, la correlación entre los agregados y los síntomas es imperfecta. Al parecer ocurre pérdida de la función de la huntingtina que es proporcional al tamaño del inserto de CAG. En modelos animales con la enfermedad, la incorporación intraestriatal mediante el injerto de tejido estriatal fetal mejora el desempeño cognitivo. Además, aumenta la actividad de caspasa-1 de los tejidos en los cerebros de seres humanos y animales con la enfermedad, y en los ratones en los cuales se ha suprimido esta enzima que regula la apoptosis, se enlentece el avance de la enfermedad.

Otro trastorno de los ganglios basales es la **enfermedad de Wilson** (o **degeneración hepatolenticular**), que es un trastorno infrecuente del metabolismo del cobre que tiene un inicio entre los 6 y los 25 años de edad. Afecta con una frecuencia casi cuatro veces mayor a las mujeres que a los varones. La enfermedad de Wilson afecta a unas 30 000 personas en todo el mundo. Es un trastorno autosómico recesivo genético por una mutación del brazo largo del cromosoma 13q. Afecta al gen de ATPasa transportador de cobre (*ATP7B*) en el hígado, dando por resultado la acumulación de cobre en este órgano y, como resultado, daño hepático. Casi 1% de la población es portadora de una copia anormal individual de este gen pero no presenta ningún síntoma. Un niño que hereda el gen de los dos progenitores puede presentar la enfermedad. En los individuos afectados, el cobre se acumula en la periferia de la córnea y contribuye a la formación de **anillos de Kayser-Fleischer** de color amarillo característico. La alteración patológica neuronal dominante es la degeneración del putamen, una parte del **núcleo lenticular**. Los trastornos motores comprenden temblor "de aleteo" o **asterixis**, **disartria**, marcha inestable y rigidez.

Otra enfermedad que por lo regular suele referirse como una enfermedad de los ganglios basales es la **discinesia tardía**. Esta enfermedad afecta de hecho a los ganglios basales, pero es causada por el tratamiento farmacológico de otro trastorno mediante **fármacos neurolépticos** como las fenotiazidas o el haloperidol. Por tanto, la discinesia tardía es de origen yatrógeno. El uso de estos fármacos a largo plazo puede producir anomalías bioquímicas en el cuerpo estriado. Las alteraciones motoras comprenden movimientos involuntarios incontrolados temporales o permanentes de la cara y la lengua y rigidez en rueda dentada. Los fármacos neurolépticos actúan a través del bloqueo de la transmisión dopaminérgica. El uso prolongado de fármacos da por resultado hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D_3 y un desequilibrio de las influencias nigroestriatales sobre el control motor.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la enfermedad de Huntington se dirige a tratar los síntomas y mantener la calidad de vida ya que no es curable y en general, los fármacos utilizados para tratar tales síntomas tienen efectos secundarios como fatiga, náusea, inquietud. En agosto de 2008, la *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el empleo de la **tetrabenazina** para reducir los movimientos coreiformes que caracterizan a la enfermedad. Este fármaco se une de manera reversible a los transportadores de la monoamina microvesiculares (VMAT) y por tanto inhibe la captación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas. También actúa como un antagonista de receptor de dopamina. La tetrabenazina es el primer fármaco en recibir la aprobación para individuos con enfermedad de Huntington. También se utiliza para tratar otros trastornos que cursan con movimiento hipercinético como la discinesia tardía. Los **quelantes** (p. ej., **penicilamina** y **trientina**) se utilizan para reducir el cobre en el cuerpo de individuos con enfermedad de Wilson. La discinesia tardía ha resultado difícil de tratar. El tratamiento en pacientes con trastornos psiquiátricos suele dirigirse a la prescripción de un neuroléptico con menos posibilidades de causar el trastorno. La **clozapina** es un ejemplo de un fármaco neuroléptico atípico que ha sido un sustitutivo eficaz de los neurolépticos tradicionales pero que conlleva menos riesgo de producir discinesia tardía.

RECUADRO CLÍNICO 12-8

Enfermedad de Parkinson

En todo el mundo existen entre 7 a 10 millones de personas con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Los varones tienen 1.5 veces más posibilidad que las mujeres de presentar la enfermedad. En Estados Unidos, cada año se diagnostican casi 60 000 casos. El parkinsonismo ocurre en forma idiopática esporádica en individuos de mediana edad y ancianos y es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. Se estima que ocurre en 1 a 2% de las personas mayores de 65 años. Las neuronas dopaminérgicas y los receptores de dopamina se pierden constantemente con la edad en los ganglios basales de personas normales y al parecer la aceleración de estas pérdidas desencadena parkinsonismo. Los síntomas aparecen cuando se degeneran 60 a 80% de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales.

El parkinsonismo también se observa como una complicación del tratamiento con el grupo de tranquilizantes de las fenotiazinas y otros fármacos que bloquean los receptores D_2 dopaminérgicos. Se puede producir en forma rápida y espectacular con la inyección de 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP). Este efecto fue descubierto de manera fortuita cuando un distribuidor de drogas en el norte de California suministró a algunos de sus clientes un preparado doméstico de heroína sintética que contenía MPTP. La MPTP es un profármaco que se metaboliza en los astrocitos por la enzima monoaminooxidasa (MOA-B) para producir un oxidante potente, el 1-metil-4-fenilpiridino (MPP+). En los roedores, el MPP+ rápidamente es retirado del cerebro, pero en los primates se elimina con más lentitud y es captado por el transportador de dopamina hacia las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, a las cuales destruye sin afectar a otras neuronas dopaminérgicas en algún grado ostensible. En consecuencia, la MPTP se puede utilizar para producir parkinsonismo en los monos, y su disponibilidad ha acelerado la investigación en torno a la función de los ganglios basales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La enfermedad de Parkinson no es curable y los tratamientos farmacológicos están concebidos para tratar los síntomas. **Sinemet** que es una combinación de **levodopa** (L-dopa) y **carbidopa**, es el medicamento que más se suele utilizar para tratar la enfermedad de Parkinson. El añadir carbidopa a L-dopa aumenta su eficacia y evita la conversión de L-dopa en dopamina en los tejidos periféricos y por tanto reduce algunos de los efectos secundarios adversos de la L-dopa (náusea, vómito y alteraciones del ritmo cardiaco). Los agonistas de la dopamina también tienen una eficacia demostrada en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson; éstos comprenden **apomorfina**, **bromocriptina**, **pramipexol** y **ropinirol**. Administrados en combinación con la levodopa, los inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) (p. ej., **entacapona**) son otra clase de fármacos que se utilizan para tratar esta enfermedad. Actúan bloqueando la degradación de L-dopa, permitiendo que una mayor cantidad de la misma llegue al cerebro e incremente la concentración de dopamina. Los inhibidores de MAO-B (p. ej., **selegilina**) también evitan la degradación de dopamina. Se pueden administrar poco después del diagnóstico y retrasar la necesidad de administrar levodopa.

En diciembre de 2010, investigadores en la *Southern Methodist University* y la *University of Texas* en Dallas comunicaron que habían identificado una familia de pequeñas moléculas que muestran perspectivas favorables para proteger el daño de la célula cerebral en enfermedades como las de Parkinson, Alzheimer y Huntington. Este sería un primer paso importante como el primer fármaco que funcionaría neuroprotegiendo y deteniendo la muerte de la célula cerebral por contraposición a sólo tratar los síntomas de la enfermedad neurológica.

La *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el empleo de la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*) como un método para tratar la enfermedad de Parkinson. La DBS reduce la cantidad de L-dopa que necesitan los pacientes y por tanto disminuye sus efectos secundarios adversos (p. ej., movimientos involuntarios llamados **discinesia**). La DBS se ha relacionado con la reducción de temblores, la lentitud de los movimientos y los problemas de la marcha en algunos pacientes. Las modalidades de tratamiento quirúrgico en general se reservan para quienes han agotado la farmacoterapia o que no han respondido favorablemente a ella. Se han llevado a cabo lesiones del GPi (**palidotomía**) o del núcleo subtalámico (**talamotomía**) para tratar de restablecer el equilibrio de impulsos eferentes de estos ganglios basales y normalizarlos (fig. 12-17). Otro método quirúrgico consiste en implantar tejido secretor de dopamina en los ganglios basales o cerca de los mismos. Los trasplantes del propio tejido de médula suprarrenal del paciente o de cuerpo carotídeo funcionan por algún tiempo, al parecer como una especie de bomba de dopamina, pero los resultados a largo plazo han sido desalentadores. Se observaron mejores resultados con el trasplante de tejido estriatal fetal y hay indicios de que las células trasplantadas no sólo sobreviven sino que también hacen conexiones apropiadas en los ganglios basales del hospedador. Sin embargo, algunos pacientes con trasplantes presentan discinesias por las concentraciones excesivas de dopamina.

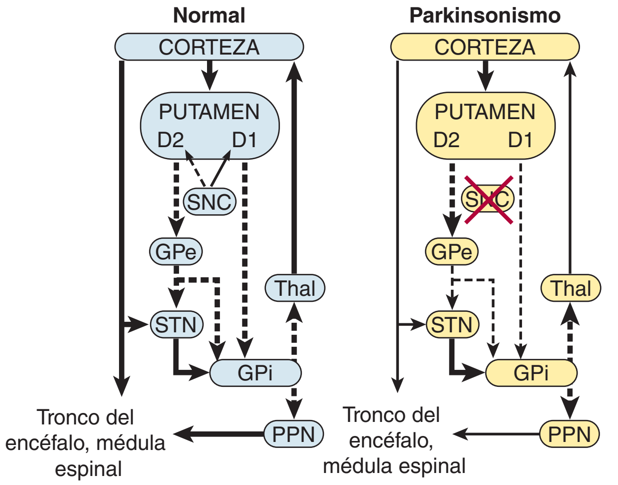


FIGURA 12-16 Probable circuito de ganglios basales-tálamo cortical en la enfermedad de Parkinson. Las flechas sólidas indican impulsos eferentes excitadores y las flechas discontinuas impulsos eferentes inhibidores. La intensidad de cada impulso está señalada por la amplitud de la flecha. GPe segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; PPN, núcleos pontopedunculares; SNC, porción compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico; Thal, tálamo. Véanse detalles en el texto. (Con modificaciones de Grafton SC, DeLong M: Tracing the brain circuitry with functional imaging. Nat Med 1997;3:602.)

tubo de plomo y que por tanto se llama **rigidez del tubo de plomo**. A veces se presenta una serie de "detenimientos" durante el movimiento pasivo (rigidez de rueda dentada), pero no ocurre la pérdida brusca de la resistencia observada en una extremidad espástica. El temblor, que aparece en reposo y desaparece con la actividad, se debe a las contracciones regulares y alternantes de 8 Hz de los músculos antagonistas.

En la figura 12-16 se muestra una perspectiva actual de la patogenia de los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson. En las personas normales, los impulsos eferentes de los ganglios basales son inhibidos a través de las fibras nerviosas GABAérgicas. Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la sustancia negra hasta el putamen normalmente tienen dos efectos: estimulan los receptores de dopamina D_1, los cuales inhiben al GPi por medio de los receptores GABAérgicos directos e inhiben a los receptores de D_2, que también inhiben al GPi. Además, la inhibición reduce la descarga excitadora del núcleo subtalámico hacia el GPi. Este equilibrio entre la inhibición y la excitación de alguna manera mantiene la función motora normal. En la enfermedad de Parkinson, se pierden los impulsos dopaminérgicos hacia el putamen, lo que resulta en disminución de la inhibición e incremento de la excitación desde el núcleo subtalámico hasta el GPi. El incremento global de los impulsos inhibidores hacia el tálamo y el tronco del encéfalo desorganiza el movimiento.

Se presentan casos familiares de la enfermedad de Parkinson, pero éstos son poco comunes. Los genes de un mínimo de cinco proteínas deben experimentar mutación. Tales proteínas al parecer intervienen en la ubiquitinación. Dos de las proteínas, la **sinucleína** α y la **barkina**, interactúan y se encuentran en los **cuerpos de Lewy**. Éstos son cuerpos de inclusión presentes en las neuronas que ocurren en todas las formas de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, todavía no se ha establecido la importancia de estos hallazgos.

Un aspecto importante a tomar en cuenta en la enfermedad de Parkinson es el equilibrio entre la descarga excitadora de interneuronas colinérgicas y los impulsos dopaminérgicos inhibidores en el cuerpo estriado. Se produce alguna mejoría si se disminuye la influencia colinérgica con fármacos anticolinérgicos. Se obtienen mejoras más espectaculares mediante la administración de L-dopa (**levodopa**). A diferencia de la dopamina, este precursor de la dopamina cruza la barrera hematoencefálica y ayuda a reparar la deficiencia de dopamina. Sin embargo, la degeneración de estas neuronas continúa y en un lapso de cinco a siete años desaparecen los efectos favorables de la L-dopa.

CEREBELO

El cerebelo se encuentra en medio de los principales sistemas sensoriales y motores del tronco del encéfalo (fig. 12-17). El **vermis** interno y los **hemisferios cerebelosos externos** tienen pliegues y fisuras más extensos que la corteza cerebral. El cerebelo pesa sólo 10% de la corteza cerebral, pero su superficie constituye casi 75% del área correspondiente a la corteza cerebral. Desde el punto de vista anatómico, el cerebelo se divide en tres partes por dos fisuras transversas. La fisura posterolateral se separa del nódulo interno y el flóculo externo a cada lado del resto del cerebelo, en tanto que la fisura primaria inhibe la porción restante en un lóbulo anterior y uno posterior. Las fisuras menores dividen el vermis en secciones todavía más pequeñas, de manera que contiene 10 lóbulos primarios numerados I a X de arriba hacia abajo.

El cerebelo está conectado con el tronco del encéfalo por tres pares de pedúnculos que están situados por encima y alrededor del cuarto ventrículo. El **pedúnculo cerebeloso superior** comprende fibras de núcleos cerebelosos profundos que se proyectan al tronco del encéfalo, el núcleo rojo y el tálamo. El **pedúnculo cerebeloso medio** contiene sólo fibras aferentes de los núcleos contralaterales de la protuberancia anular y el **pedúnculo cerebeloso inferior** una mezcla de fibras aferentes del tronco del encéfalo y la médula espinal y fibras eferentes a los núcleos vestibulares.

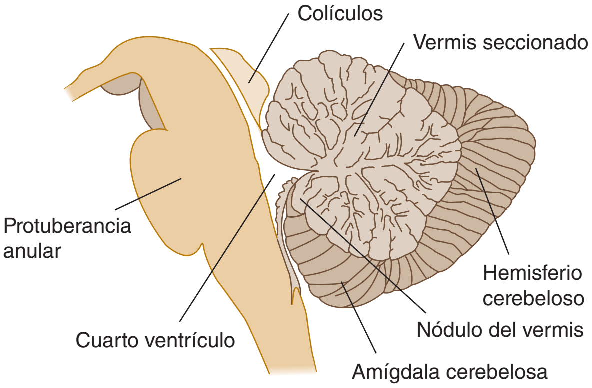


FIGURA 12-17 Un corte mesosagital a través del cerebelo. El vermis interno y los hemisferios cerebelosos externos tienen muchos pliegues parecidos a crestas, estrechos, llamados folios. Aunque no se muestra, el cerebelo está conectado con el tronco del encéfalo por tres pares de pedúnculos (superior, medio e inferior). (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. McGraw-Hill, 2010.)

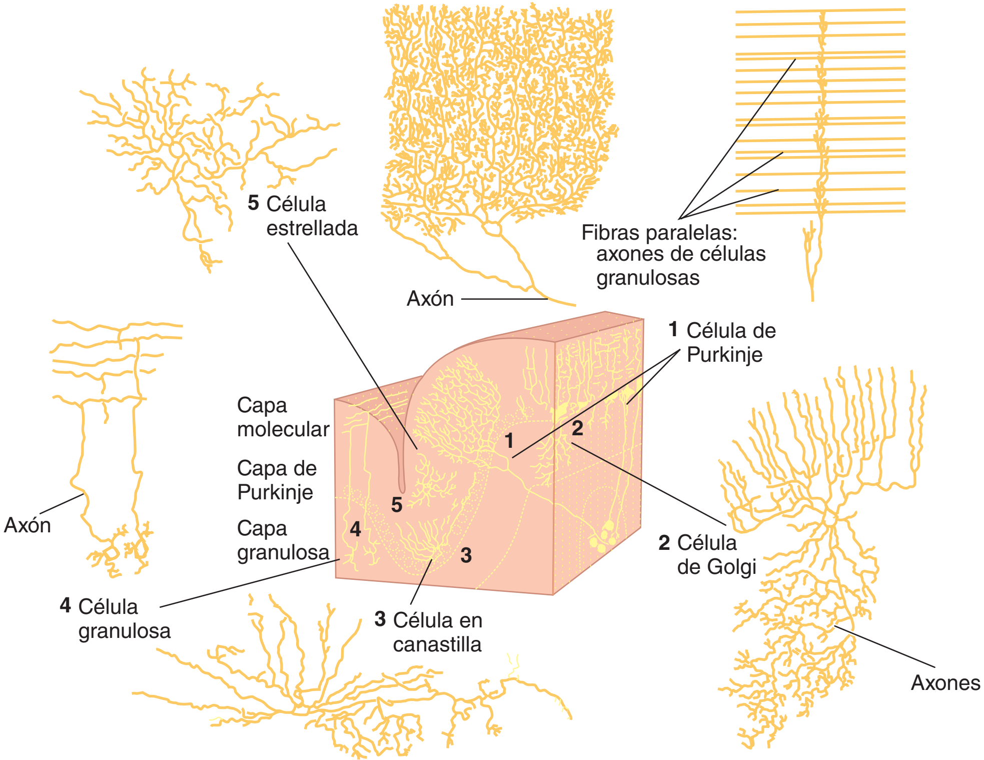


FIGURA 12-18 Ubicación y estructura de cinco tipos neuronales en la corteza cerebelosa. Los dibujos están basados en preparaciones con tinción de Golgi. Las células de Purkinje (1) tienen proyecciones alineadas en un plano; sus axones son las únicas fibras eferentes desde el cerebelo. Los axones de las células granulosas (4) atraviesan y hacen conexiones con las proyecciones de la célula de Purkinje en la capa molecular. Las células de Golgi (2), en canastilla (3) y estrelladas (5) tienen posiciones, formas, patrones de ramificación y conexiones sinápticas que son característicos. (1 y 2, reproducidas de Ramon y Cajal S: Histologie du Systeme Nerveux II., C.S.I.C. Madrid; 3 a 5, reproducidas de Palay SL, Chan-Palay V: *Cerebellar Cortex*. Berlin: Springer-Verlag, 1974.)

El cerebelo tiene una **corteza cerebelosa** externa separada por la sustancia blanca de los **núcleos cerebelosos profundos**. Los pedúnculos cerebelosos medio e inferior transportan fibras aferentes hacia el cerebelo donde se denominan **fibras musgosas** y **trepadoras**. Estas fibras emiten colaterales a los núcleos profundos y pasan a la corteza. Existen cuatro núcleos profundos: el **dentado**, el **globoso**, el **emboliforme** y los núcleos **fastigiados**. Los núcleos globoso y emboliforme a veces se agrupan para formar el **núcleo interpósito**.

ORGANIZACIÓN DEL CEREBELO

La corteza cerebelosa tiene tres capas: una capa molecular externa, una de células de Purkinje que solamente tiene una célula de espesor y una capa granulosa interna. Hay cinco tipos de neuronas en la corteza: células de Purkinje, granulosas, en canastilla, estrelladas y de Golgi (fig. 12-18). Las **células de Purkinje** son unas de las neuronas más grandes que hay en el sistema nervioso central. Tienen arborizaciones dendríticas muy extensas que se extienden por toda la capa molecular. Sus axones, que son las únicas fibras eferentes desde la corteza cerebelosa, se proyectan hacia los núcleos cerebelosos profundos, principalmente el núcleo dentado, donde forman sinapsis inhibidoras. También forman conexiones inhibidoras con neuronas de los núcleos vestibulares.

Las **células granulosas** cerebelosas, cuyos cuerpos celulares están en el estrato granuloso, reciben impulsos excitadores de las fibras musgosas e inervan a las células de Purkinje (fig. 12-19). Cada una emite un axón a la capa molecular, donde el axón se bifurca para formar una T. Las ramas de la T son rectas y tienen un trayecto de largas distancias; por consiguiente, se les designa como **fibras paralelas**. Los árboles dendríticos de las células de Purkinje están notablemente aplanados y orientados en ángulos rectos con las fibras paralelas. Las fibras paralelas forman sinapsis excitadoras en las dendritas de muchas de las células de Purkinje, y las fibras paralelas y los árboles dendríticos de Purkinje forman una rejilla de proporciones notablemente regulares.

Los otros tres tipos de neuronas en la corteza cerebelosa son las interneuronas inhibidoras. Las **células en canastilla** (fig. 12-18) están situadas en la capa molecular. Reciben impulsos aferentes excitadores de las fibras paralelas y cada una se proyecta a muchas células de Purkinje (fig. 12-19). Sus axones forman una canastilla alrededor del cuerpo celular y montículo del axón de cada célula de Purkinje que inervan.

Las **células estrelladas** son similares a las células en canastilla pero están situadas en la capa molecular más superficial. Las **células de Golgi** se encuentran en el estrato granuloso. Sus dendritas, que se proyectan hacia la capa molecular, reciben impulsos aferentes excitadores de las fibras paralelas (fig. 12-19). Sus cuerpos celulares reciben impulsos excitadores a través de colaterales de las fibras musgosas que se les unen. Sus axones se proyectan a las dendritas de las células granulosas donde forman una sinapsis inhibidora.

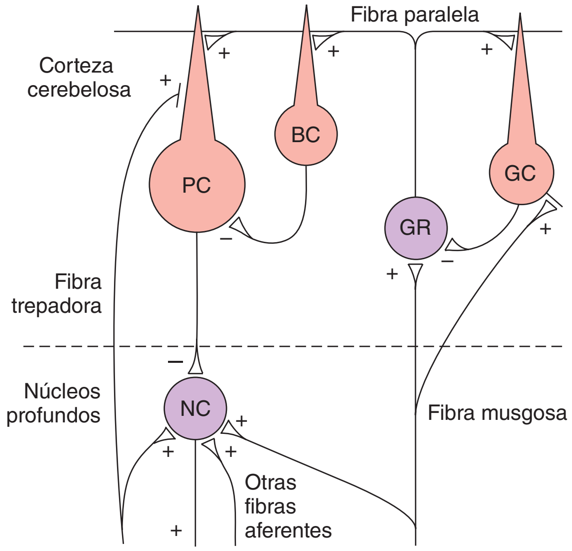


FIGURA 12-19 Esquema de las conexiones neurales en el cerebelo. El símbolo de más (+) y el signo de menos (–) indican si las terminaciones son excitadoras o inhibidoras. BC, célula en canastilla; GC, célula de Golgi; GR, célula granulosa; NC, célula en el núcleo profundo; PC, célula de Purkinje. Obsérvese que la PC y la BC son inhibidoras. Las conexiones de las células estrelladas, que no se muestran, son similares a las de las células en canastilla, excepto que terminan en su mayor parte en las dendritas de las células de Purkinje.

CUADRO 12-2 Función de los sistemas aferentes principales que van al cerebelo[a]

Haces aferentes	Transmite
Vestibulocerebeloso	Impulsos vestibulares desde los laberintos, directos y a través de núcleos vestibulares
Espinocerebeloso dorsal	Impulsos propioceptivos y exterorreceptivos desde el cuerpo
Espinocerebeloso ventral	Impulsos propioceptivos y exterorreceptivos desde el cuerpo
Cuneocerebeloso	Impulsos propioceptivos, sobre todo de la cabeza y el cuello
Tectocerebeloso	Impulsos auditivos y visuales a través de los colículos inferior y superior
Pontocerebeloso	Impulsos de la corteza motora y de otras porciones del cerebro a través de núcleos protuberanciales
Olivocerebeloso	Impulsos aferentes propioceptivos de todo el cuerpo a través de relevo en la oliva inferior

[a] La vía olivocerebelosa se proyecta a la corteza cerebelosa a través de las fibras trepadoras; la parte restante de las vías enumeradas se proyecta a través de las fibras musgosas. Otras vías diversas transmiten impulsos desde los núcleos del tronco del encéfalo hasta la corteza del cerebelo y a los núcleos profundos, incluidos los impulsos aferentes serotoninérgicos de los núcleos del rafe a las capas granulosa y molecular y una fibra aferente noradrenérgica desde el *locus coeruleus* a todos los tres estratos.

Como se mencionó, las dos principales fibras que llegan a la corteza cerebelosa son las fibras trepadoras y las fibras musgosas. Las dos son excitadoras (fig. 12-19). Las fibras trepadoras provienen de una sola fuente, los núcleos olivares inferiores. Cada una se proyecta a las dendritas primarias de una célula de Purkinje, alrededor de la cual se entrelaza como una planta trepadora. Los impulsos propioceptivos hacia los núcleos olivares inferiores se derivan de todo el cuerpo. Por otra parte, las fibras musgosas proporcionan impulsos propioceptivos directos de todas las partes del cuerpo más los impulsos de la corteza cerebral a través de los núcleos de la protuberancia anular que se proyectan hacia la corteza cerebelosa. Terminan en las dendritas de las células granulosas en agrupamientos sinápticos complejos a los cuales se les denomina **glomérulos**. Los glomérulos también contienen las terminaciones inhibidoras de las células de Golgi previamente señaladas.

Los circuitos fundamentales de la corteza cerebelosa son así relativamente simples (fig. 12-19). Los impulsos de las fibras trepadoras ejercen un efecto excitador potente sobre las células de Purkinje individuales, en tanto que los impulsos de las fibras musgosas ejercen un efecto excitador débil sobre muchas células de Purkinje a través de las células granulosas. Las células en canastilla y estrelladas también son excitadas por las células granulosas a través de sus fibras paralelas; y las células en canastilla y estrelladas, a su vez, inhiben a las células de Purkinje (**inhibición retroalimentaria**). Las células de Golgi son excitadas por las colaterales de fibras musgosas y las fibras paralelas e inhiben la transmisión desde las fibras musgosas hasta las células granulosas. El neurotransmisor liberado por las células estrelladas, en canastilla, de Golgi y de Purkinje es GABA, en tanto que las células granulosas liberan glutamato. El GABA actúa a través de los receptores $GABA_A$, pero las combinaciones de las subunidades en estos receptores varían de un tipo celular al siguiente. La célula granulosa es singular por cuanto al parecer es el único tipo de neurona en el sistema nervioso central que tiene un receptor $GABA_A$ que contiene la subunidad $\alpha6$.

Los impulsos eferentes de las células de Purkinje a su vez son inhibidores de los núcleos cerebelosos profundos. Como se señaló antes, estos núcleos también reciben impulsos excitadores a través de colaterales de las fibras musgosas y trepadoras. Es interesante que en vista de sus impulsos aferentes inhibidores de la célula de Purkinje, los impulsos eferentes de los núcleos cerebelosos profundos al tronco del encéfalo y el tálamo siempre sean excitadores. Por consiguiente, casi todo el circuito cerebeloso parece ocuparse sólo de modular o de cronometrar los impulsos eferentes excitadores de los núcleos cerebelosos profundos al tronco del encéfalo y el tálamo. Los sistemas aferentes primarios que convergen para formar los impulsos aferentes de la fibra musgosa o la fibra trepadora al cerebelo se resumen en el cuadro 12-2.

DIVISIONES FUNCIONALES

Desde un punto de vista funcional, el cerebelo se divide en tres partes (fig. 12-20). El nódulo en el vermis y el flóculo del borde en el hemisferio en cada lado forman el **vestibulocerebelo** o **lóbulo floculonodular**. Este lóbulo, que filogenéticamente es la porción más antigua del cerebelo, tiene conexiones vestibulares y se encarga del equilibrio y de los movimientos oculares. El resto del vermis y de las porciones internas adyacentes de los hemisferios forman el **espinocerebelo**, la región que recibe los impulsos propioceptivos del cuerpo así como una copia del “plan motor” de la corteza motora. Al comparar el plan con la ejecución, se suavizan y se coordinan los movimientos sucesivos. El vermis se proyecta a la zona del tronco del encéfalo que interviene en el control de los músculos axiles y proximales de la extremidad (vías internas del tronco del encéfalo),

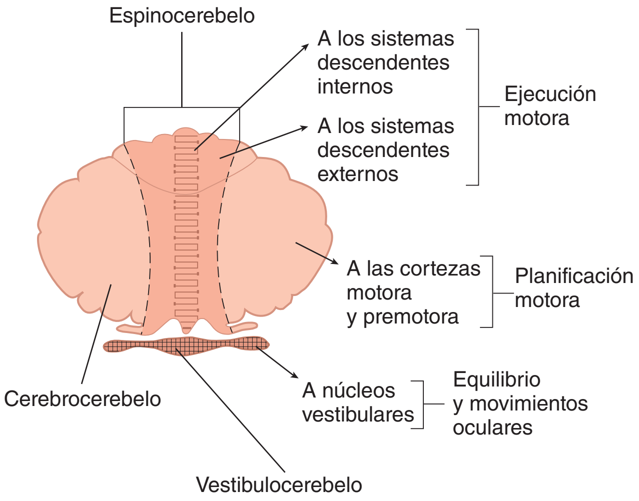

Espinocerebelo
A los sistemas descendentes internos
A los sistemas descendentes externos
Ejecución motora
A las cortezas motora y premotora
Planificación motora
A núcleos vestibulares
Equilibrio y movimientos oculares
Cerebrocerebelo
Vestibulocerebelo

FIGURA 12-20 Tres divisiones funcionales del cerebelo. El nódulo en el vermis y el flóculo complementario en el hemisferio de cada lado forman el vestibulocerebelo que tiene conexiones vestibulares e interviene en el equilibrio y en los movimientos oculares. La parte restante del vermis y las porciones internas adyacentes del hemisferio forman el espinocerebelo, la región que recibe los impulsos propioceptivos aferentes del cuerpo así como una copia del "plan motor" de la corteza motora. Las porciones externas de los hemisferios cerebelosos se denominan cerebrocerebelo, que interactúa con la corteza motora en la planificación y la programación de los movimientos. (Con modificaciones de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

en tanto que los hemisferios del espinocerebelo se proyectan a las zonas del tronco del encéfalo que intervienen en el control de los músculos distales de la extremidad (vías externas del tronco del encéfalo). Las porciones externas de los hemisferios cerebelosos se denominan **cerebro-cerebelo**. Son las más nuevas desde el punto de vista filogenético y alcanzan su máximo desarrollo en los seres humanos. Interactúan con la corteza motora en la planificación y en la programación de los movimientos.

La mayor parte de los impulsos vestibulocerebelosos eferentes pasan directamente al tronco del encéfalo, pero el resto de la corteza cerebelosa se proyecta hacia los núcleos profundos, los cuales, a su vez, se proyectan hacia el tronco del encéfalo. Los núcleos profundos representan los únicos impulsos eferentes para el espinocerebelo y el cerebro-cerebelo. La porción interna del espinocerebelo se proyecta a los núcleos fastigiados y de ahí al tronco del encéfalo. Las porciones hemisféricas adyacentes del espinocerebelo se proyectan a los núcleos emboliformes y globosos y de ahí al tronco del encéfalo. El cerebro-cerebelo se proyecta al núcleo dentado y desde ahí de manera directa o indirecta al núcleo ventrolateral del tálamo.

ENFERMEDADES CEREBELOSAS

La lesión del cerebelo produce varias anomalías características como son la **hipotonía**, la **ataxia** y el **temblor intencional**. Las anomalías motoras relacionadas con el daño cerebeloso varían dependiendo de la región afectada. En la figura 12-21 se ilustran algunas de estas anomalías. En el Recuadro clínico 12-9 se proporciona información adicional.

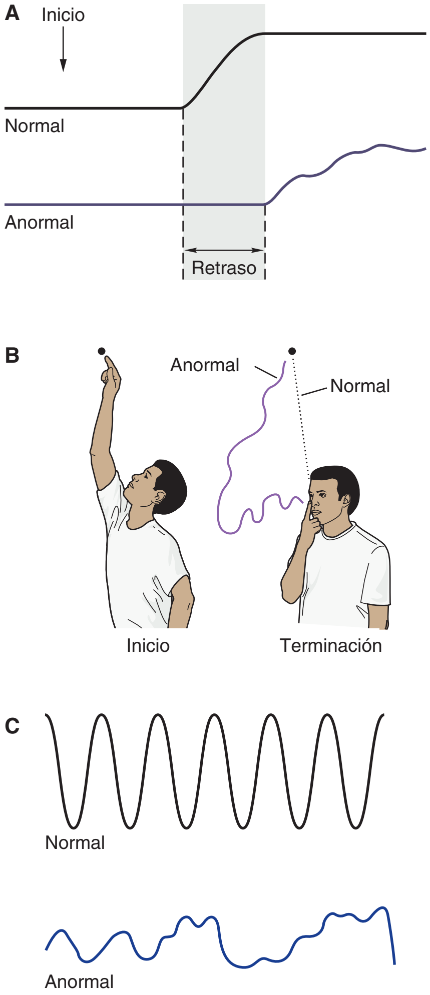


FIGURA 12-21 Alteraciones características de las enfermedades del cerebelo. A) La lesión del hemisferio cerebeloso derecho retrasa el inicio del movimiento. Se le dice al paciente que empuñe las dos manos en forma simultánea; la mano derecha se empuña más tarde que la izquierda (según se muestra por los registros de un transductor de bulbo de presión que comprime el paciente). **B)** La dismetría y la descomposición del movimiento se muestran cuando el paciente mueve su brazo desde una posición alta hasta su nariz. El temblor aumenta al acercarse a la nariz. **C)** Ocurre disdiadococinesia en el trazado de la posición anormal de la mano y el antebrazo cuando un sujeto con lesión cerebelosa intenta movimientos alternantes de pronación y supinación del antebrazo mientras flexiona y extiende el codo con la mayor rapidez posible. (Reproducida de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

EL CEREBELO Y EL APRENDIZAJE

El cerebelo se ocupa de los ajustes aprendidos que facilitan la coordinación cuando se lleva a cabo una determinada tarea una y otra vez. A medida que se aprende una tarea motora, la actividad desde el cerebro cambia desde las zonas prefrontales hasta la corteza parietal y motora y el cerebelo. La base del aprendizaje en el cerebelo probablemente son los impulsos aferentes a través de los núcleos olivares. La vía de la fibra musgosa-célula granulosa-célula de Purkinje es muy divergente y permite a una célula de Purkinje individual recibir impulsos de muchas fibras musgosas que se originan en diferentes regiones. En cambio, una célula de Purkinje recibe impulsos aferentes de una sola fibra trepadora pero forma 2 000 a 3 000 sinapsis en

RECUADRO CLÍNICO 12-9

Enfermedades del cerebelo

La mayor parte de las anomalías asociadas a la lesión del cerebelo se manifiesta durante el movimiento. La **ataxia** intensa se caracteriza como una discoordinación a causa de errores en la frecuencia, rango, fuerza y dirección del movimiento. La ataxia se manifiesta no sólo en la marcha de base amplia inestable "ebria" de los pacientes, sino también en los defectos de los movimientos especializados que intervienen en la producción del lenguaje, de manera que sobreviene una **voz exploradora**, farfullante. Muchos tipos de ataxia son hereditarios, por ejemplo, la **ataxia de Friedreich** y la **enfermedad de Machado-Joseph**. Las ataxias hereditarias no tienen curación. Los movimientos voluntarios también son muy anormales cuando se lesiona el cerebelo. Por ejemplo, el tratar de tocar un objeto con un dedo produce un rebasamiento. Esta **dismetría** o **rebasamiento** rápidamente inicia una acción correctora burda, pero la corrección rebasa al otro lado y el dedo oscila de uno a otro lado. Esta oscilación se denomina **temblor de intención**. Otra característica de las enfermedades cerebelosas es la imposibilidad de "frenar" los movimientos con rapidez. Normalmente, por ejemplo, la flexión del antebrazo en contra de resistencia es controlada con rapidez cuando se suspende en forma súbita la fuerza de resistencia. El paciente con enfermedades del cerebelo no puede detener el movimiento de la extremidad y el antebrazo oscila de regreso en un arco amplio. Esta respuesta anormal se conoce como **fenómeno de rebote**. Éste es uno de los motivos importantes por lo que estos pacientes muestran **disdiadococinesia**, la incapacidad para llevar a cabo con rapidez movimientos opositores alternantes como la pronación y la supinación repetidas de las manos. Por último, los pacientes con enfermedades del cerebelo tienen dificultades para llevar a cabo acciones que implican el movimiento simultáneo en más de una articulación. Separan tales movimientos y los llevan a cabo en una articulación a la vez, un fenómeno que se conoce como **descomposición del movimiento**. Otros signos de disfunción cerebelosa en los seres humanos apuntan a la importancia del cerebelo en el control del movimiento.

Las anomalías motoras relacionadas con el daño cerebeloso varían dependiendo de la región afectada. La principal disfunción que se observa después de la lesión del vestibulocerebelo es la ataxia, el **desequilibrio** y el **nistagmo**. La lesión del vermis y el núcleo fastigiado (parte del espinocerebelo) desencadena alteraciones del control de los músculos axiles y del tronco durante el intento de asumir posturas antigravedad y habla entrecortada. La degeneración de esta porción del cerebelo puede dar por resultado deficiencia de tiamina en alcohólicos o individuos desnutridos. La principal disfunción observada después de la lesión del cerebrocerebelo son los retrasos para iniciar los movimientos y la descomposición del movimiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la ataxia es principalmente de apoyo. A menudo comprende fisioterapia, ergoterapia y logoterapia. Los intentos por identificar fármacos eficaces han tenido escaso éxito. La **estimulación cerebral profunda** del núcleo intermedio ventral del tálamo puede reducir el temblor cerebeloso, pero es menos eficaz para disminuir la ataxia. Hay algunos datos indicativos de que una deficiencia de la **coenzima Q10** (CoQ10) contribuye a las anomalías observadas en algunas formas de ataxia familiar. Si se detectan bajas concentraciones de CoQ10, se ha demostrado la utilidad del tratamiento para reemplazar la CoQ10.

ella. La activación de la fibra trepadora produce una gran espiga compleja en la célula de Purkinje y esta espiga causa modificación a largo plazo del patrón de impulsos aferentes de la fibra musgosa hacia esa célula de Purkinje específica. La actividad de la fibra trepadora se incrementa cuando se aprende un nuevo movimiento y las lesiones selectivas del complejo olivar suprimen la capacidad para producir ajustes a largo plazo en determinadas respuestas motoras.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Un huso muscular es un grupo de fibras musculares intrafusarias especializadas con extremos polares contráctiles y un centro no contráctil situado en dirección paralela a las fibras musculares extrafusarias y es inervado por las fibras aferentes de tipos Ia y II y por las neuronas motoras γ eferentes. El estiramiento muscular activa el huso del músculo para iniciar la contracción refleja de las fibras musculares extrafusarias en el mismo músculo (reflejo miotático o de estiramiento).
- Un órgano tendinoso de Golgi es un agrupamiento en forma de red de terminaciones nerviosas protuberantes dispuestas entre los fascículos de un tendón que está situado en serie con las fibras musculares extrafusarias y es inervado por las fibras aferentes de tipo Ib. Son estimuladas por el estiramiento pasivo y la contracción activa del músculo para relajar el músculo (reflejo de estiramiento inverso) y funciona como un transductor para regular la fuerza muscular.
- El reflejo flexor de retirada es un reflejo polisináptico que se inicia por estímulos nociceptivos; puede servir como un mecanismo protector para evitar la lesión adicional.
- La transección de la médula espinal se acompaña de un periodo de choque raquídeo durante el cual todas las respuestas reflejas raquídeas experimentan una depresión profunda. En el ser humano, el restablecimiento comienza después de dos semanas de ocurrida la lesión.
- La corteza suplementaria, los ganglios basales y el cerebelo participan en la planificación de los movimientos finos. Las órdenes desde la corteza motora primaria y otras regiones corticales son transmitidas a través de los haces corticoespinal y corticobulbar hacia las neuronas motoras raquídeas y del tronco del encéfalo. Las zonas corticales y las vías motoras que descienden desde la corteza tienen una organización somatotópica.
- El haz corticoespinal ventral y las vías descendentes internas del tronco del encéfalo (haces tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) regulan los músculos proximales y la postura. Los haces corticoespinal externo y rubroespinal controlan los

músculos de la extremidad para el control motor fino y los movimientos voluntarios especializados.

- La rigidez de descerebración da por resultado hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades; en realidad es espasticidad a causa de la facilitación del reflejo miotático. Se parece a lo que se observa con la hernia transtentorial debida a una lesión supratentorial. La rigidez de descorticación es la flexión de las extremidades superiores al nivel del codo y la hiperactividad de los extensores en las extremidades inferiores. Ocurre en el lado hemipléjico después de la hemorragia o la trombosis en la cápsula interna.
- Los ganglios basales comprenden núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. Las conexiones entre las partes de los ganglios basales constan de una proyección nigroestriatal dopaminérgica de la sustancia negra al cuerpo estriado y una proyección GABAérgica desde el cuerpo estriado hasta la sustancia negra.
- La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales y se caracteriza por acinesia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada y temblor en reposo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos coreiformes debidos a la pérdida de la vía inhibidora GABAérgica hacia el globo pálido.
- La corteza cerebelosa contiene cinco tipos de neuronas: células de Purkinje, granulosas, en canastilla, estrelladas y de Golgi. Las dos principales fibras aferentes que van a la corteza cerebelosa son las fibras trepadoras y las fibras musgosas. Las células de Purkinje son las únicas fibras eferentes que salen de la corteza cerebelosa y por lo general se proyectan a los núcleos profundos. La lesión del cerebelo da por resultado varias anomalías características, tales como hipotonía, ataxia y temblor intencional.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuando se activan las neuronas γ motoras dinámicas al mismo tiempo que las neuronas motoras α de un músculo,
   A) ocurre inhibición inmediata de la descarga en las fibras Ia del huso.
   B) es posible que ocurra clono.
   C) el músculo no se contraerá.
   D) el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es más pequeño que cuando aumenta la descarga α sola.
   E) el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es mayor que cuando se incrementa una descarga α sola.
2. El reflejo miotático inverso
   A) ocurre cuando se inhiben las fibras aferentes Ia del huso.
   B) es un reflejo monosináptico iniciado por la activación del órgano tendinoso de Golgi.
   C) es un reflejo disináptico con una sola interneurona intercalada entre las extremidades aferente y eferente.
   D) es un reflejo polisináptico con muchas interneuronas intercaladas entre las extremidades aferente y eferente.
   E) utiliza fibras aferentes de tipo II que provienen del órgano tendinoso de Golgi.
3. Los reflejos de retirada *no*
   A) son iniciados por estímulos nociceptivos.
   B) son prepotentes.
   C) se prolongan si el estímulo es potente.
   D) son un ejemplo de un reflejo flexor.
   E) se acompañan de la misma respuesta en los dos lados del cuerpo.
4. Una mujer de 42 años de edad, mientras hacía ejercicio, presentó una sensación de hormigueo brusca en su pierna derecha y una imposibilidad para controlar el movimiento de esa extremidad. Una exploración neurológica demostró un reflejo rotuliano hiperactivo y un signo de Babinski positivo. ¿Cuál de las siguientes *no* es característica de un reflejo?
   A) Los reflejos se pueden modificar por impulsos provenientes de diversas partes del SNC.
   B) Los reflejos pueden conllevar la contracción simultánea de algunos músculos y la relajación de otros.
   C) Los reflejos tienen una supresión crónica después de la transección de la médula espinal.
   D) Los reflejos conllevan la transmisión a través de por lo menos una sinapsis. Los reflejos suelen ocurrir sin percepción consciente.
5. El incremento de la actividad neural antes de un movimiento voluntario diestro se observa *primeramente* en
   A) las neuronas motoras raquídeas.
   B) la corteza motora precentral.
   C) el mesencéfalo.
   D) el cerebelo.
   E) zonas de asociación cortical.
6. Una mujer de 58 años de edad es llevada al servicio de urgencias de su hospital local debido a un cambio súbito en su estado de conciencia. Las cuatro extremidades estaban extendidas, indicativas de una rigidez de descerebración. Una CT de cerebro mostró una hemorragia protuberancial rostral. ¿Cuál de los siguientes componentes describe la vía central que interviene en el control de la postura?
   A) La vía tectoespinal termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad.
   B) La vía reticuloespinal bulbar termina en neuronas en la región ventromedial del asta ventral de la médula que inerva los músculos axiles y proximales.
   C) La vía reticuloespinal protuberancial termina en neuronas de la región dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad.
   D) La vía vestibular interna termina en neuronas de la zona dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales.
   E) La vía vestibular externa termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales.
7. A una mujer de 38 años de edad se le diagnosticó un tumor cerebral metastásico. Fue llevada al servicio de urgencias debido a su respiración irregular y la pérdida progresiva del conocimiento. También mostraba signos de postura de descerebración. ¿Cuál de las siguientes *no* es una aseveración correcta en torno a la rigidez de descerebración?
   A) Conlleva la hiperactividad de los músculos extensores de las cuatro extremidades.
   B) Los impulsos aferentes excitadores de la vía reticuloespinal activan a las neuronas motoras γ que activan de forma indirecta a las neuronas motoras α.
   C) En realidad es un tipo de espasticidad por inhibición del reflejo miotático.
   D) Se parece a lo que sobreviene después de una herniación transtentorial.
   E) Las extremidades inferiores están extendidas con los dedos de los pies apuntando hacia dentro.

8. ¿Cuál de las siguientes características describe una conexión entre los componentes de los ganglios basales?
   A) El núcleo subtalámico libera glutamato para excitar al globo pálido, segmento interno.
   B) La porción reticulada de la sustancia negra libera dopamina para inhibir al cuerpo estriado.
   C) La porción compacta de la sustancia negra libera dopamina para excitar al globo pálido, segmento externo.
   D) El cuerpo estriado libera acetilcolina para excitar a la porción reticular de la sustancia negra.
   E) El globo pálido, en su segmento externo libera glutamato para excitar al cuerpo estriado.
9. A un hombre de 60 años de edad se le diagnosticó enfermedad de Parkinson 15 años antes. Estaba recibiendo Sinemet y, hasta hace poco tiempo, ha podido seguir trabajando y ayudando con los trabajos habituales en su casa. Ahora su temblor y rigidez interfieren en estas actividades. Su médico ha recomendado que reciba tratamiento de estimulación cerebral profunda. El efecto terapéutico de la L-dopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson tarde o temprano se desvanece debido a que
   A) se desarrollan anticuerpos contra los receptores de dopamina.
   B) se desarrollan vías inhibidoras hacia los ganglios basales desde el lóbulo frontal.
   C) hay un aumento de la sinucleína α circulante.
   D) se altera la acción normal de factor de crecimiento nervioso (NGF).
   E) las neuronas dopaminérgicas presentes en la sustancia negra se siguen degenerando.
10. Una niña de 8 años de edad fue llevada a su pediatra porque sus padres observaron episodios frecuentes de inestabilidad de la marcha y dificultades para el lenguaje. Su madre estaba preocupada porque había un antecedente familiar de ataxia de Friedreich. ¿Cuál de las siguientes es una descripción correcta de las conexiones de las neuronas cerebelosas?
   A) Las células en canastilla liberan glutamato para activar a las células de Purkinje.
   B) Los impulsos aferentes de las fibras trepadoras ejercen un efecto excitador potente sobre las células de Purkinje y los impulsos de fibras musgosas ejercen un efecto inhibidor potente sobre las células de Purkinje.
   C) Las células granulosas liberan glutamato para excitar a las células en canastilla y las células estrelladas.
   D) Los axones de las células de Purkinje son las únicas fibras eferentes de la corteza cerebelosa y liberan glutamato para excitar a los núcleos cerebelosos profundos.
   E) Las células de Golgi son inhibidas por las fibras musgosas colaterales.
11. Después de caerse de un nivel de escaleras, se encuentra a una mujer joven con pérdida parcial del movimiento voluntario en el lado derecho de su cuerpo y pérdida de la sensación al dolor y la temperatura en el lado izquierdo por debajo de la región mesotorácica. Es probable que tenga una lesión que
   A) transeccionó la mitad izquierda de la médula espinal en la región lumbar.
   B) transeccionó la mitad izquierda de la médula espinal en la región torácica superior.
   C) transeccionó las vías sensitivas y motoras en el lado derecho de la protuberancia anular.
   D) transeccionó la mitad derecha de la médula espinal en la región torácica superior.
   E) transeccionó la mitad dorsal de la médula espinal en la región torácica superior.
12. Un trabajador de correos a la edad de 30 años comunicó debilidad en su pierna derecha. Al cabo de un año la debilidad se había diseminado a todo su lado derecho. La exploración neurológica reveló parálisis flácida, atrofia muscular, fasciculaciones, hipotonía e hiporreflexia de los músculos en el brazo y la pierna del lado derecho. Las pruebas de sensibilidad y cognitiva fueron normales. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico probable?
   A) Un tumor de gran tamaño en la corteza motora primaria izquierda.
   B) Un infarto cerebral en la región de la corona radiada.
   C) Un tumor vestibulocerebeloso.
   D) Daño de los ganglios basales.
   E) Esclerosis lateral amiotrófica.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alexi T, Liu X-Z, Qu Y, et al: Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. Prog Neurobiol 2000;60:409.

De Zeeuw CI, Strata P, Voogd J: *The Cerebellum: From Structure to Control.* Elsevier, 1997.

Ditunno JF Jr, Formal CF: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 1994;330:550.

Graybiel AM, Delong MR, Kitai ST: *The Basal Ganglia VI.* Springer, 2003.

Hunt CC: Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms. Physiol Rev 1990;70:643.

Jankowska E: Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 1992;38:335.

Jueptner M, Weiller C: A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. Brain 1998;121:1437.

Latash ML: *Neurophysiological Basis of Movement,* 2nd ed. Human Kinetics, 2008.

Lemon RN: Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci 2008;31:195.

Lundberg A: Multisensory control of spinal reflex pathways. Prog Brain Res 1979;50:11.

Manto MU, Pandolfo M: *The Cerebellum and its Disorders.* Cambridge University Press, 2001.

Matyas F, Sreenivasan V, Marbach F, Wacongne C, Barsy B, Mateo C, Aronoff R, Petersen CCH: Motor control of sensory cortex. Science 2010;26:1240.

McDonald JW, Liu X-Z, Qu Y, et al: Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nature Med 1999;5:1410.

Nudo RJ: Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke 2007;38:840.

Ramer LM, Ramer MS, Steeves JD: Setting the stage for functional repair of spinal cord injuries: a cast of thousands. Spinal Cord 2005;43:134.

Stein RB, Thompson AK: Muscle reflexes and motion: How, what, and why? Exerc Sport Sci Rev 2006;34:145.

CAPÍTULO

13

Sistema nervioso autónomo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la localización del cuerpo celular y las trayectorias axónicas de neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares y posganglionares.
- Señalar los neurotransmisores que son liberados por las neuronas del sistema autónomo preganglionares; neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares y las de la médula suprarrenal.
- Mencionar los tipos de receptores en los ganglios del sistema autónomo y en varios órganos efectores y también los mecanismos que tienen los fármacos para alterar los fenómenos que intervienen en la transmisión dentro del sistema nervioso autónomo.
- Describir las funciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.
- Señalar la ubicación de algunas neuronas en el prosencéfalo y el tronco encefálico que son componentes de las vías autónomas centrales.
- Describir la composición y las funciones del sistema nervioso entérico.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la parte del sistema nervioso encargada de conservar la homeostasis corporal. Excepto el músculo estriado que recibe fibras del sistema nervioso somatomotor, el sistema nervioso autónomo distribuye nervios en todos los demás órganos. Las terminaciones nerviosas se encuentran en el músculo liso (como los presentes en vasos sanguíneos, la pared del tubo digestivo y de la vejiga), miocardio y glándulas (como las sudoríparas y las salivales). Es posible que una persona sobreviva sin sistema nervioso autónomo, pero sería casi nula su capacidad para adaptarse a agentes estresantes del entorno y otros factores lesivos **(véase el Recuadro clínico 13-1)**. La importancia de conocer las funciones del SNA lo revela el hecho de que muchos fármacos utilizados para tratar las enfermedades más diversas, ejercen sus acciones en elementos del SNA.

El SNA tiene dos divisiones mayores anatómicamente diferentes: los sistemas nerviosos **simpático** y **parasimpático**. Como se revisará, algunos órganos efectores reciben fibras de las dos divisiones y otros son controlados solamente por una. Además, el SNA comprende el **sistema nervioso entérico** en el tubo digestivo.

La definición clásica del SNA es la de que incluye neuronas preganglionares y posganglionares dentro de las divisiones simpática y parasimpática; ello equivaldría a definir el sistema nervioso somatomotor con base en neuronas motoras craneales y espinales. Una definición moderna del SNA toma en consideración las vías descendentes de varias regiones del prosencéfalo y el tronco encefálico y también vías aferentes viscerales que “establecen” el nivel de actividad de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Lo anterior es análogo a lo que ocurriría al incluir las vías descendentes y ascendentes que influyen en la actividad de las neuronas motoras somáticas, como elementos del sistema nervioso somatomotor.

RECUADRO CLÍNICO 13-1

Atrofia multiorgánica y síndrome de Shy-Drager

La **atrofia multiorgánica** (**MSA**, *multiple system atrophy*) es una enfermedad neurodegenerativa que se acompaña de insuficiencia del sistema autónomo causada por la pérdida de las neuronas autónomas preganglionares en la médula espinal y el tronco encefálico. Al faltar el sistema nervioso autónomo es difícil regular la temperatura corporal, el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial. Además de dichas anomalías del sistema autónomo, el cuadro inicial de MSA incluye deficiencias de cerebelo, ganglios basales, *locus coeruleus*, núcleo olivar inferior y haz piramidal. Se ha definido a la MSA como: "una enfermedad esporádica y progresiva de comienzo en la vida adulta que se caracteriza por disfunción del sistema autónomo, parkinsonismo y ataxia cerebelosa en cualquier combinación". El **síndrome de Shy-Drager** es un subtipo de MSA en que predomina la insuficiencia del sistema autónomo. El signo patológico definitorio de MSA son las inclusiones citoplásmicas y nucleares en los oligodendrocitos y en neuronas motoras de áreas centrales y autónomas. También hay agotamiento de los marcadores monoaminérgicos, colinérgicos y peptidérgicos en varias regiones cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo. No se ha detectado la causa de MSA, pero hay algunos datos de que en el cerebro de sujetos con tal enfermedad se identifica un mecanismo neuroinflamatorio que causa activación de la microglia y producción de citocinas tóxicas. En sujetos con MSA son normales los niveles basales de actividad simpática y de noradrenalina plasmática, pero no aumentan en reacción a la bipediación ni a otros estímulos, lo que causa **hipotensión ortostática** intensa. Además de disminución de la presión arterial, la hipotensión ortostática ocasiona mareo, visión borrosa e incluso lipotimia. La MSA también se acompaña de disfunción parasimpática que incluye la de vías urinarias y órganos genitales; muy a menudo se diagnostica en personas de 50 a 70 años de vida y afecta con más frecuencia a varones que a mujeres. A menudo la primera manifestación del trastorno es la disfunción eréctil en varones. También hay anomalías en el reflejo barorreceptor y en los mecanismos de control respiratorio. Las anormalidades del sistema autónomo suelen ser las manifestaciones iniciales, pero 75% de las personas con MSA también muestran perturbaciones motoras.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe cura para la MSA, pero se han usado algunas modalidades terapéuticas para combatir signos y síntomas específicos de la enfermedad. A menudo se administran **corticoesteroides** para retener sodio y agua y mejorar la presión arterial. En algunas personas se pueden aliviar los signos similares a los del parkinsonismo con administración de **levodopa** y **carbidopa**. Se encuentran en desarrollo investigaciones clínicas para valorar la eficacia de concentrados de **inmunoglobulinas** intravenosos para antagonizar el proceso neuroinflamatorio que se desarrolla en la MSA; la **fluoxetina** (**inhibidor de la captación de serotonina**) para evitar la hipotensión ortostática mejora el estado de ánimo y alivia el sueño, el dolor y la fatiga en pacientes con MSA, y la **rasagilina** (**inhibidor de la monoaminooxidasa**) es útil en sujetos con MSA con cuadro parkinsoniano.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LOS ESTÍMULOS EFERENTES DEL SISTEMA AUTÓNOMO

CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la figura 13-1 se comparan algunas características fundamentales de la inervación del músculo estriado, y la que corresponde al músculo liso, miocardio y glándulas. Como se revisó en capítulos anteriores, la vía final común que une el sistema nervioso central (SNC) con el músculo estriado es la neurona motora α. En forma similar, las neuronas simpáticas y parasimpáticas actúan como vía final del común del SNC a vísceras efectoras. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el sistema nervioso somatomotor, los segmentos motores periféricos del SNA están compuestos de dos tipos de neuronas: **preganglionares** y **posganglionares**. El pericarion (cuerpo celular) de las neuronas preganglionares está situado en la columna intermediolateral (IML, *intermediolateral*) de la médula espinal y en los núcleos motores de algunos pares craneales. A diferencia de las neuronas motoras α de gran diámetro y conducción rápida, los axones preganglionares corresponden a fibras B de diámetro fino, mielínicas y con conducción relativamente lenta.

Un axón preganglionar se dirige, en promedio, a ocho o nueve neuronas posganglionares. En consecuencia, los impulsos autónomos de salida son difusos. Los axones de las neuronas posganglionares en su mayor parte son fibras C amielínicas y terminan en los efectores viscerales.

Una característica común de las neuronas preganglionares del sistema autónomo y las neuronas motoras α es que en las terminaciones nerviosas se libera acetilcolina (fig. 13-1), neurotransmisor generado por todas las neuronas cuyos axones salen del SNC e incluyen las neuronas motoras de pares craneales, las de tipo α y γ, y las neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares. Las neuronas parasimpáticas posganglionares también producen acetilcolina, en tanto que las posganglionares simpáticas liberan noradrenalina o acetilcolina.

DIVISIÓN SIMPÁTICA

A diferencia de las neuronas motoras α que están situadas en todos los segmentos espinales, las preganglionares simpáticas se encuentran en el intermediolateral (IML) solamente en un segmento que abarca del primer segmento torácico (o dorsal) al tercer o cuarto lumbar, y esta es la razón por la que el sistema nervioso simpático a veces recibe el nombre de división toracolumbar del SNA. Los axo-

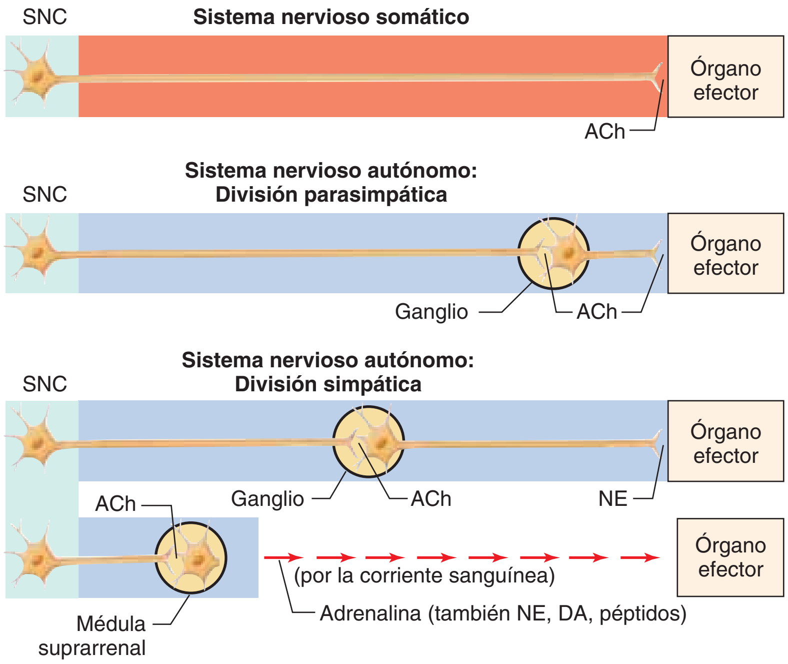

SNC
Sistema nervioso somático
Órgano efector
ACh
SNC
Sistema nervioso autónomo:
División parasimpática
Órgano efector
Ganglio
ACh
SNC
Sistema nervioso autónomo:
División simpática
Órgano efector
ACh
Ganglio
ACh
NE
Órgano efector
(por la corriente sanguínea)
Adrenalina (también NE, DA, péptidos)
Médula suprarrenal

FIGURA 13-1 Comparación de la organización periférica y los transmisores liberados por sistemas nerviosos somatomotor y autónomo. En el caso del sistema nervioso somatomotor la neurona que sale de la médula espinal establece proyecciones directamente con el órgano efector. En el caso del sistema nervioso autónomo, se produce una sinapsis entre la neurona que sale de la médula espinal y el órgano efector (salvo neuronas que inervan la médula suprarrenal). Hay que destacar que todas las neuronas que salen del SNC liberan acetilcolina (ACh). DA, dopamina; NE, noradrenalina. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

nes de las neuronas preganglionares simpáticas salen de la médula espinal en el mismo nivel en el que están situados su pericarion y lo hacen por la raíz ventral, junto con axones de las neuronas motoras α y γ (fig. 13-2).

Después se separan de la raíz ventral por medio de los **ramos blancos comunicantes** y establecen proyecciones con el **ganglio paravertebral simpático** vecino, en tanto que algunas de ellas terminan en el pericarion de las neuronas posganglionares. Los ganglios paravertebrales se encuentran junto a cada uno de los segmentos medulares torácicos (dorsales) y lumbares superiores; además, se conocen unos cuantos ganglios que están junto a los segmentos medulares cervicales y sacros. Los ganglios están conectados entre sí por medio de los axones de las neuronas preganglionares que cursan en sentido rostral o caudal hasta terminar en neuronas posganglionares situadas a alguna distancia. En conjunto los ganglios y axones mencionados forman la **cadena simpática** en ambos lados, disposición que se observa en las figuras 13-2 y 13-3.

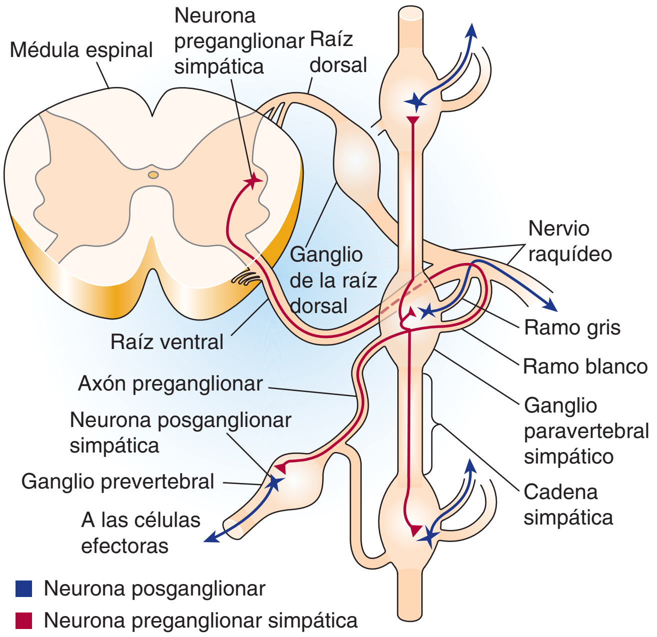

Neurona preganglionar simpática
Médula espinal
Raíz dorsal
Nervio raquídeo
Ganglio de la raíz dorsal
Ramo gris
Raíz ventral
Ramo blanco
Axón preganglionar
Ganglio paravertebral simpático
Neurona posganglionar simpática
Ganglio prevertebral
Cadena simpática
A las células efectoras
🟦 Neurona posganglionar
🟥 Neurona preganglionar simpática

FIGURA 13-2 Proyección de las fibras preganglionares y posganglionares simpáticas. Los esquemas señalan los ganglios de la médula espinal en su segmento torácico, los paravertebrales y los prevertebrales. Las neuronas preganglionares se muestran en color rojo y las posganglionares en color azul oscuro. (Con autorización de P. Banyas, Michigan State University.)

Algunas neuronas preganglionares pasan a través de la cadena ganglionar paravertebral y terminan en neuronas posganglionares situadas en **ganglios prevertebrales** (o **colaterales**) muy cerca de las vísceras, e incluyen los ganglios celiaco, mesentérico superior y mesentérico inferior (fig. 13-3). Existen también neuronas preganglionares cuyos axones terminan en forma directa en un órgano efector, como la glándula suprarrenal.

Los axones de algunas de las neuronas posganglionares salen de los ganglios de la cadena y entran de nuevo en los nervios raquídeos por medio de **ramos grises comunicantes** y se distribuyen en efectores de tipo autónomo en las zonas en que se ramifican estos nervios raquídeos (fig. 13-2). Los nervios simpáticos posganglionares mencionados terminan más bien en músculo liso (como vasos sanguíneos o folículos pilosos) y en glándulas sudoríparas de las extremidades. Otras fibras posganglionares salen de los ganglios de la cadena para incorporarse a la cavidad torácica y terminar en vísceras. Las fibras posganglionares eferentes de ganglios prevertebrales también terminan en vísceras efectoras.

DIVISIÓN PARASIMPÁTICA

El sistema nervioso parasimpático es calificado a veces de **división craneosacra** del SNA por la situación que tienen sus neuronas preganglionares; éstas se localizan en algunos núcleos de pares craneales (III, VII, IX y X) y en IML de la médula sacra (fig. 13-3).

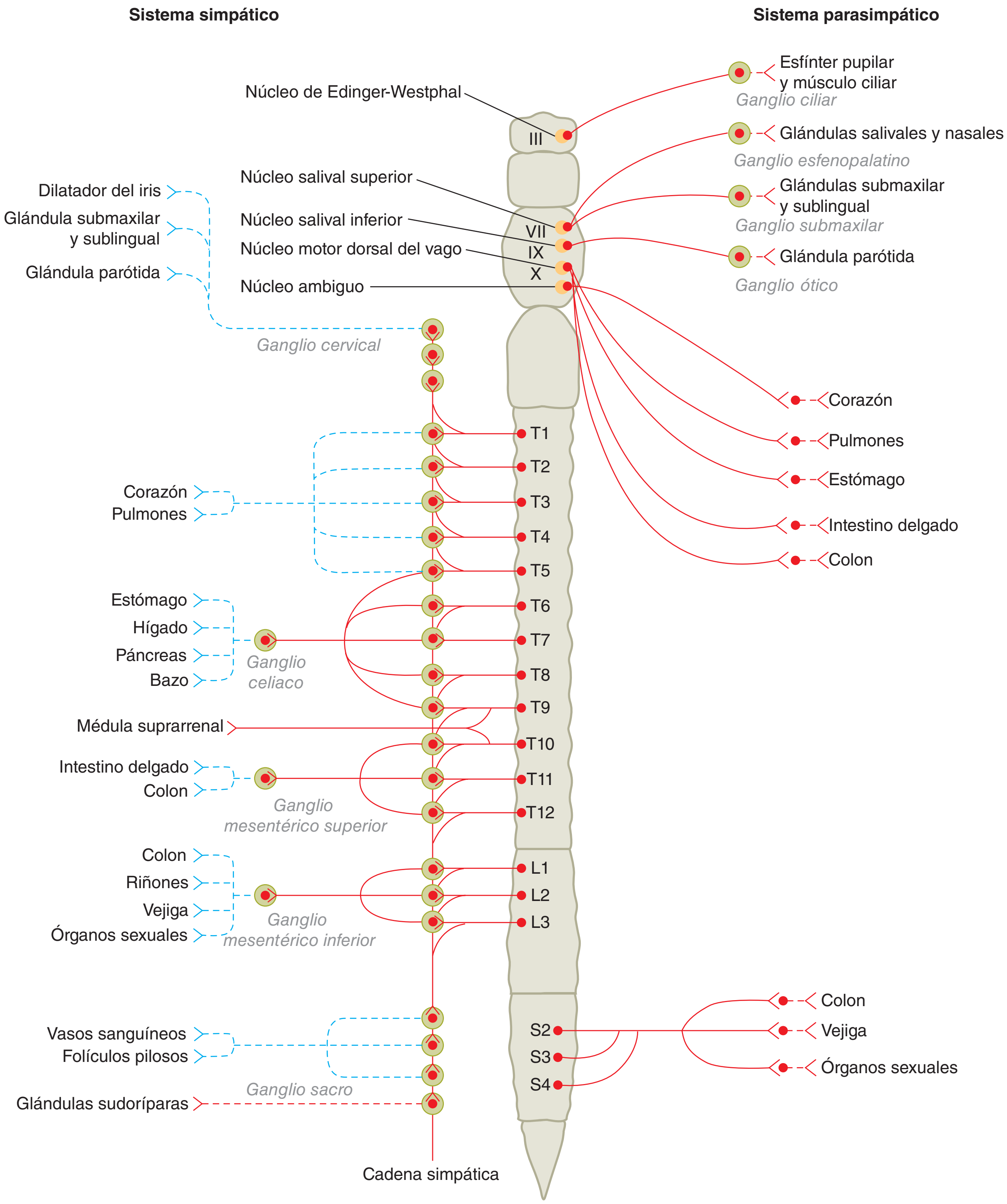

Sistema simpático
Sistema parasimpático
Esfínter pupilar
y músculo ciliar
Ganglio ciliar
Núcleo de Edinger-Westphal
III
Glándulas salivales y nasales
Ganglio esfenopalatino
Núcleo salival superior
Dilatador del iris
Glándulas submaxilar
y sublingual
Ganglio submaxilar
Glándula submaxilar
y sublingual
Núcleo salival inferior
VII
Núcleo motor dorsal del vago
IX
Glándula parótida
Glándula parótida
X
Ganglio ótico
Núcleo ambiguo
Ganglio cervical
Corazón
Pulmones
T1
T2
Corazón
Pulmones
T3
T4
T5
Estómago
Intestino delgado
Colon
Estómago
T6
Hígado
T7
Páncreas
Ganglio
celiaco
T8
Bazo
T9
Médula suprarrenal
T10
Intestino delgado
T11
Colon
Ganglio
mesentérico superior
T12
Colon
L1
Riñones
L2
Vejiga
Órganos sexuales
L3
Ganglio
mesentérico inferior
Colon
Vasos sanguíneos
S2
Vejiga
Folículos pilosos
S3
Órganos sexuales
S4
Ganglio sacro
Glándulas sudoríparas
Cadena simpática

FIGURA 13-3 Organización de los sistemas nerviosos simpático (*izquierda*) y parasimpático (*derecha*). Los nervios colinérgicos están representados en rojo y los noradrenérgicos en azul. Los nervios preganglionares se señalan en líneas continuas en tanto que los posganglionares se muestran en líneas de guiones. (Con autorización de P. Banyas, Michigan State University.)

Los cuerpos celulares en el **núcleo de Edinger-Westphal** del nervio motor ocular común establecen proyecciones con los **ganglios ciliares** para inervar el esfínter (músculo constrictor) del iris y el músculo ciliar. Las neuronas en el **núcleo salival superior** del nervio facial establecen proyecciones con los **ganglios esfenopalatinos** para distribuirse en las glándulas lagrimales y las membranas mucosas de vías nasales y paladar y en los **ganglios submandibulares**, para inervar las glándulas submandibulares y submaxilares. Los cuerpos neuronales en el **núcleo salival inferior** del nervio glosofaríngeo establecen proyecciones con el **ganglio ótico** que inerva la glándula parótida (salival). Las fibras preganglionares vagales hacen sinapsis con células ganglionares reunidas dentro de las paredes de vísceras; de este modo, son muy cortas las fibras posganglionares parasimpáticas. Las neuronas en el **núcleo ambiguo** inervan los nudos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) del corazón, y las neuronas del **núcleo motor dorsal del vago** inervan el esófago, la tráquea, los pulmones y el tubo digestivo. Las fibras sacras parasimpáticas (eferentes) (**nervios pélvicos**) se distribuyen en vísceras pélvicas por medio de ramas del segundo al cuarto nervios sacros.

TRANSMISIÓN QUÍMICA DE LAS UNIONES DEL SISTEMA AUTÓNOMO

ACETILCOLINA Y NORADRENALINA

Una de las primeras pruebas de neurotransmisión química se obtuvo del estudio sencillo e impresionante que hizo Otto Loewi en 1920 en el que demostró que la lentificación del latido cardiaco producida por estimulación vagal (parasimpática) era causada por liberación de acetilcolina (cap. 7). La transmisión en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y las posganglionares y entre las posganglionares y los efectores de tipo autónomo, se hace por mediación de sustancias químicas. Los principales transmisores que intervienen en tales fenómenos son la **acetilcolina** y la **noradrenalina**. Las neuronas del sistema autónomo que son **colinérgicas** (porque liberan acetilcolina) son: 1) todas las neuronas preganglionares; 2) todas las posganglionares parasimpáticas; 3) las posganglionares simpáticas que envían fibras a glándulas sudoríparas, y 4) las neuronas posganglionares simpáticas que terminan en los vasos sanguíneos de algún músculo estriado y originan vasodilatación cuando son estimuladas (nervios vasodilatadores simpáticos). El resto de las neuronas posganglionares simpáticas es de tipo **noradrenérgico** (liberan noradrenalina). La médula suprarrenal en esencialmente un ganglio simpático en el que las neuronas posganglionares perdieron sus axones y que secretan directamente en la corriente sanguínea, noradrenalina y adrenalina.

El **cuadro 13-1** señala los tipos de receptores colinérgicos y adrenérgicos en diversas uniones dentro del SNA. Las uniones en las vías motoras autónomas periféricas constituyen el sitio lógico para la manipulación farmacológica de la función visceral. Los agentes transmisores son sintetizados, almacenados en terminaciones nerviosas y liberados cerca de las neuronas, miocitos o células glandulares cuando se unen a diversos conductos iónicos o receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). Se unen a receptores en esas células, y de ese modo, inducen sus acciones características para después ser eliminados de la zona en que están, por recaptación o metabolismo. Es posible estimular o inhibir cada una de las fases en cuestión, con consecuencias predecibles. El **cuadro 13-2** incluye las formas o mecanismos mediante los cuales los fármacos pueden modificar la neurotransmisión en las neuronas del sistema autónomo y sus sitios efectores.

NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Los fenómenos que intervienen en la síntesis y degradación de la acetilcolina se describen en el capítulo 7. La acetilcolina no suele circular en la sangre y por lo común los efectos de su descarga generalizada son discretos y breves, por la gran concentración de acetilcolinesterasa en las terminaciones de nervios colinérgicos; dicha enzima degrada con rapidez la acetilcolina y con ello termina sus acciones.

La transmisión en los ganglios del sistema autónomo es mediada más bien por las acciones de la acetilcolina en los receptores colinérgicos nicotínicos que son bloqueados por el hexametonio **(fig. 13-4)**; han recibido el nombre de receptores N_N para diferenciarlos de los receptores colinérgicos nicotínicos (N_M) situados en la unión neuromuscular y que son bloqueados por la D-tubocurarina. Los receptores nicotínicos son ejemplo de conductos regulados por iones; la unión de un agonista a los receptores mencionados abre los conductos de Na^+ y K^+ para causar despolarización.

Las respuestas producidas en las neuronas posganglionares por la estimulación de sus fibras preganglionares incluyen una fase de despolarización rápida llamada **potencial postsináptico excitador rápido** (**EPSP**, *excitatory postsynaptic potential*) que genera potenciales de acción, y un potencial postsináptico excitador duradero (**EPSP lento**). La respuesta lenta puede modular y regular la transmisión a través de los ganglios simpáticos. La despolarización inicial es producida por la acetilcolina que actúa en el receptor N_N. El EPSP lento es producido por acción de la acetilcolina en un receptor muscarínico en la membrana de la neurona posganglionar.

La liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares actúa en los receptores colinérgicos muscarínicos que son antagonizados por la atropina. Los receptores muscarínicos son GPCR y se dividen en los subtipos M_1 a M_5, pero M_2 y M_3 constituyen los principales subtipos que aparecen en órganos inervados por fibras autónomas. Los receptores M_2 están situados en el corazón y al unirse un agonista a ellos se abren los conductos de K^+ y se inhibe la **adenilil ciclasa**. Los receptores M_3 están situados en el músculo liso y glándulas y cuando un agonista se une a ellos se forma **1,4,5-trifosfato de inositol** (**IP_3**), y **diacilglicerol** (**DAG**), y aumenta el nivel del calcio intracelular.

Los compuestos con actividad muscarínica incluyen congéneres de la acetilcolina y fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa. El **Recuadro clínico 13-2** describe algunos de los signos y estrategias terapéuticas para el tratamiento de la intoxicación aguda por **inhibidores organofosforados de colinesterasa**. El **Recuadro clínico 13-3** describe un ejemplo de **intoxicación por colinérgicos** que es consecuencia de la ingestión de setas tóxicas.

CUADRO 13-1 **Respuestas de algunos órganos efectores a la actividad del sistema nervioso autónomo**

		Sistema nervioso simpático	
Órganos efectores	**Sistema nervioso parasimpático**	**Tipo de receptor**	**Respuesta**
Ojos			
Dilatador del iris	—	α_1	Contracción (midriasis)
Esfínter pupilar	Contracción (miosis)		—
Músculo ciliar	Contracción para la visión cercana		—
Corazón			
Nódulo sinoauricular	Disminución de la frecuencia cardiaca	β_1	Aceleración de la frecuencia cardiaca
Aurículas y ventrículos	Menor contractilidad auricular	β_1, β_2	Incremento de la contractilidad
Nódulo AV y de Purkinje	Disminución de la velocidad de conducción	β_1	Mayor velocidad de conducción
Arteriolas			
Vasos cutáneos y esplácnicos	—	α_1	Constricción
Músculo estriado	—	α_1/ β_2, M	Constricción/dilatación
Venas de la circulación general	—	α_1, α_2/ β_2	Constricción/dilatación
Músculo liso bronquial	Contracción	β_2	Relajación
Estómago e intestinos			
Motilidad y tono	Incremento	α_1, α_2, β_2	Disminución
Esfínteres	Relajación	α_1	Contracción
Secreción	Estimulación	—	
Vesícula biliar	Contracción	β_2	Relajación
Vejiga			
Músculo detrusor	Contracción	β_2	Relajación
Esfínter	Relajación	α_1	Contracción
Útero (con el feto)	—	α_1/β_2	Contracción/relajación
Órganos genitales del varón	Erección	α_1	Eyaculación
Piel			
Músculos pilomotores	—	α_1	Contracción
Glándulas sudoríparas	—	M	Secreción
Hígado	—	α_1, β_2	Glucogenólisis
Páncreas			
Ácinos	Mayor secreción	α	Menor secreción
Células insulares	—	α/β_2	Disminución/incremento de la secreción
Glándulas salivales	Secreción profusa acuosa	α_1/β	Secreción espesa y viscosa/ secreción de amilasa
Glándulas lagrimales	Secreción		—
Tejido adiposo	—	β_3	Lipólisis

El guión denota que el tejido efector no está inervado por la división del sistema nervioso autónomo. Con autorización de Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editors): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 12th ed. McGraw-Hill, 2011.

NEUROTRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

En el capítulo 7 se resumen los fenómenos que intervienen en la síntesis, recaptación y degradación de la noradrenalina; esta última tiene una distribución más amplia y una acción más duradera que la acetilcolina. En el plasma se encuentran la noradrenalina, adrenalina y dopamina. La adrenalina y una proporción de la dopamina provienen de la médula suprarrenal, pero la mayor parte de la noradrenalina se difunde en la corriente sanguínea desde las terminaciones nerviosas simpáticas. También se incorporan a la circulación los metabolitos de la noradrenalina y la dopamina.

CUADRO 13-2 Ejemplos de fármacos que modifican los procesos que intervienen en la neurotransmisión del sistema autónomo

Proceso de transmisión	Fármaco	Sitio de acción del fármaco	Acción del fármaco
Síntesis de neurotransmisor	Hemicolinio	Membrana de las terminaciones nerviosas colinérgicas	Bloqueo de la captación de colina; lentificación de la síntesis
	Metirosina	Citoplasma de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas	Inhibe la tirosina hidroxilasa; bloquea la síntesis
Mecanismo de almacenamiento del neurotransmisor	Vesamicol	Vesículas en las terminaciones de nervios colinérgicos	Evita el almacenamiento de acetilcolina
	Reserpina	Vesículas en las terminaciones de nervios noradrenérgicos	Evita el almacenamiento de noradrenalina
Mecanismo de liberación de neurotransmisor	Noradrenalina, dopamina, acetilcolina, prostaglandinas	Receptores en terminaciones nerviosas colinérgicas y adrenérgicas	Modula la liberación del transmisor
Mecanismo de recaptación del neurotransmisor	Cocaína, antidepresivos tricíclicos	Terminaciones de nervios adrenérgicos	Inhibe la captación; prolonga la acción del transmisor en los receptores postsinápticos
Inactivación del neurotransmisor	Edrofonio, neostigmina, fisostigmina	Acetilcolinesterasa en sinapsis colinérgicas	Inhibe la enzima; prolonga e intensifica las acciones de la acetilcolina
Activación del receptor adrenérgico	α_1: fenilefrina α_2: clonidina	Uniones de nervio efector/nervio posganglionar simpático (como vasos sanguíneos, folículos pilosos, dilatador del iris)	Se une a los receptores adrenérgicos α y los activa; ↑ cascada IP_3/DAG (α_1) o ↓ cAMP (α_2)
	β_1: dobutamina β_2: albuterol, ritodrina, salmeterol, terbutalina	Uniones de órgano efector/nervio posganglionar simpático (como el miocardio, músculo liso bronquial; músculo liso uterino)	Se une a los β-receptores adrenérgicos y los activa; ↑ cAMP
Antagonismos de receptores adrenérgicos	No selectivo: Fenoxibenzamina α_1: prazosina, terazosina α_2: yohimbina	Uniones de órgano efector/nervio posganglionar simpático (como vasos sanguíneos)	Se une a los α-receptores adrenérgicos y los bloquea
	β_1, β_2: propranolol $\beta_1 > \beta_2$: atenolol, esmolol	Uniones de órgano efector/nervio posganglionar simpático (como miocardio, músculo liso bronquial)	Se une a los receptores adrenérgicos β y los antagoniza
Activación del receptor nicotínico	Nicotina	Receptores en ganglios del sistema autónomo	Se une a los receptores nicotínicos; abre los conductos de sodio y potasio en la membrana postsináptica
Bloqueo del receptor nicotínico	Hexametonio, trimetafán	Receptores en los ganglios del sistema autónomo	Se une a los receptores nicotínicos y los antagoniza
Activación del receptor muscarínico	Betanecol	Receptores colinérgicos en músculo liso, miocardio y glándulas	Se une a los receptores muscarínicos y los activa; ↑ cascada de IP_3/DAG o ↓ cAMP
Bloqueo de receptor muscarínico	Atropina, ipratropio, escopolamina, tropicamida	Receptores colinérgicos en el músculo liso, miocardio y glándulas	Se une a los receptores muscarínicos y los antagoniza

Muchos de los fármacos en cuestión también actúan en receptores colinérgicos y adrenérgicos en el sistema nervioso central. Por ejemplo, las acciones principales de la clonidina y la yohimbina para modificar la presión arterial se producen por sus acciones en el encéfalo. cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; IP_3/DAG, 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol.

La noradrenalina liberada de las fibras posganglionares simpáticas se une a los receptores adrenérgicos; éstos son también GPCR y se dividen en los subtipos α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3. En el cuadro 13-1 se muestran algunas de las ubicaciones de estos subtipos de receptores en el músculo liso, miocardio y glándulas o tejidos efectores que reciben la acción del sistema autónomo. La unión de un agonista a los receptores adrenérgicos α_1 activa la proteína de acoplamiento G_q, lo cual hace que se formen IP_3 y DAG y aumente el nivel intracelular de calcio. La unión del agonista a los receptores adrenérgicos α_2 hace que se disocie la proteína G_1 inhibidora para inactivar la adenilil ciclasa y disminuir la concentración de **monofosfato de adenosina cíclico** (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). La unión de un agonista a los receptores adrenérgicos β activa la proteína de acoplamiento G_s para inducir la acción de la adenilil ciclasa y aumentar la concentración de cAMP.

Se conocen algunas enfermedades o síndromes que son consecuencia de la disfunción de la inervación simpática, en regiones corporales específicas. El **Recuadro clínico 13-4** describe el **síndrome**

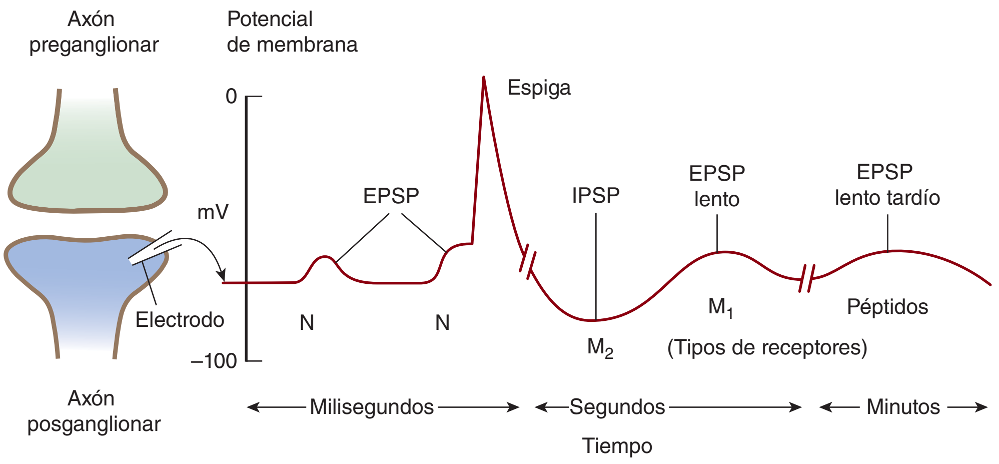


FIGURA 13-4 Esquema de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores (EPSP y IPSP) registrados por medio de un electrodo en una célula del ganglio del sistema autónomo. En respuesta a la liberación de acetilcolina por la neurona preganglionar se generaron dos EPSP en la neurona posganglionar por activación del receptor nicotínico (N). El primer EPSP quedó por debajo del umbral para que se desencadenara un potencial de acción, pero el segundo rebasó el umbral y desencadenó un potencial de acción; después de esto apareció un IPSP probablemente inducido por la activación del receptor muscarínico (M_2). Como paso siguiente del IPSP hubo un EPSP más lento que dependió de M_1, y todavía después hubo un EPSP más lento inducido por péptido. (Con autorización de Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology,* 11th ed. McGraw-Hill, 2009.)

RECUADRO CLÍNICO 13-2

Organofosforados: plaguicidas y gases tóxicos en el sistema nervioso

La Organización Mundial de la Salud estima que a nivel mundial 1 a 3% de los trabajadores agrícolas presenta **intoxicación aguda por plaguicidas**; explica cifras notables de morbilidad y mortalidad, en particular en países en desarrollo. A semejanza de los plaguicidas **organofosforados** (como el **paratión** y el **malatión**), los **gases tóxicos para el sistema nervioso** (como **soman** o **sarin**) que se utilizan en la guerra con sustancias químicas del terrorismo inhiben la acetilcolinesterasa en las sinapsis colinérgicas periféricas y centrales de modo que prolongan la acción de la acetilcolina a nivel de ellas. Los **inhibidores de colinesterasa** que son organofosforados, se absorben fácilmente en la piel, los pulmones, los intestinos y las conjuntivas, por tal razón son muy peligrosos. Se unen a la enzima y experimentan hidrólisis y como consecuencia hay un sitio activo fosforilado en la enzima. El complejo covalente fósforo-enzima es muy estable y se hidroliza con mucha lentitud. El complejo con la enzima fosforilada puede experimentar un proceso llamado **envejecimiento** en donde se degrada una de las uniones oxígeno-fósforo, que refuerza la ligadura fósforo-enzima. El proceso toma sólo 10 min para ocurrir después de la exposición al soman. Los signos más tempranos de efectos tóxicos del organofosforado suelen denotar activación excesiva de los receptores muscarínicos del sistema autónomo e incluyen miosis, sialorrea, diaforesis, constricción bronquial, vómito y diarrea. Los síntomas de toxicidad en SNC comprenden trastornos cognitivos, convulsiones y epilepsia e incluso coma, signos que suelen acompañarse de efectos nicotínicos como bloqueo neuromuscular despolarizante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **atropina**, antagonista del receptor colinérgico muscarínico, se administra por vía parenteral en grandes dosis para controlar signos de la activación excesiva de tales receptores. Cuando se aplica poco después de la exposición al organofosforado y antes de que haya aparecido el "envejecimiento", los nucleófilos como la **pralidoxima** pueden romper el enlace entre el organofosforado y la acetilcolinesterasa, razón por la cual la atropina ha sido llamada "regeneradora de la colinesterasa". Si se administra **piridostigmina** antes de la exposición a un inhibidor colinesterásico, se une a la enzima y evita su ligadura por parte del agente organofosforado tóxico. Los efectos protectores de la piridostigmina se disipan en término de 3 a 6 h, pero es un lapso suficiente para que se elimine el organofosforado del cuerpo. El fármaco no cruza la barrera hematoencefálica razón por la cual la protección se centra en las sinapsis colinérgicas periféricas. Se puede administrar con fin profiláctico una mezcla de piridostigmina, **carbamato** y atropina a los soldados y civiles con riesgo de exposición a gases tóxicos que afectan el sistema nervioso. Las **benzodiazepinas** se utilizan para evitar las convulsiones causadas por la exposición a la organofosforados.

RECUADRO CLÍNICO 13-3

Intoxicación por setas venenosas

De las más de 5 000 especies de setas que se identifican en Estados Unidos, en promedio, 100 son venenosas y la ingestión de alrededor de 12 de ellas puede causar la muerte. Los cálculos en ese país señalan una incidencia anual de cinco casos por 100 000 personas; no se dispone de datos a nivel mundial. La intoxicación por setas o **micetismo** se divide en los tipos de aparición rápida (15 a 30 min después de la ingestión) y tardía (6 a 12 h después de ella). En los casos de inicio rápido causado por las setas del género *Inocybe* las manifestaciones provienen de la activación excesiva de las sinapsis colinérgicas y muscarínicas. Los signos principales de la **intoxicación muscarínica** incluyen náusea, vómito, diarrea, urgencia para la micción, vasodilatación, diaforesis e hipersialorrea. Después de ingerir variedades como *Amanita muscaria* aparecen signos de **síndrome antimuscarínico** y no la intoxicación muscarínica, porque las setas también contienen alcaloides que antagonizan los receptores colinérgicos muscarínicos. En este síndrome, las manifestaciones clásicas son hiperemia cutánea, hipertermia, sequedad de mucosas sin sudor, visión borrosa y confusión y delirio (en lengua inglesa estas manifestaciones se resumen en expresiones coloquiales como: "rojo como una remolacha, caliente como una liebre, seco como un hueso, ciego como un murciélago y desquiciado como un loco de atar". La variedad de comienzo tardío aparece después de ingerir los tipos de *Amanita phalloides, Amanita virosa, Galerina autumnalis* y *Galerina marginata*; todos ellos ocasionan cólicos abdominales, náuseas, vómitos y diarrea profusa; sin embargo, los principales efectos tóxicos provienen de daño hepático (ictericia, equimosis) y efectos del sistema nervioso central (confusión, letargo y coma). Las setas mencionadas contienen **amatoxinas** que inhiben la RNA polimerasa. La ingestión de dichas setas se acompaña de una mortalidad de 60%.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intoxicación muscarínica de comienzo rápido se trata de manera eficaz con atropina. Las personas que muestran el síndrome antimuscarínico pueden recibir **fisostigmina**, que es un inhibidor colinesterásico, cuya acción dura 2 a 4 h y que actúa a nivel central y periférico. Las personas, si están agitadas, pueden necesitar sedantes como una benzodiazepina o un **fármaco antipsicótico**. La toxicidad de comienzo tardío por la ingestión de setas que contienen amatoxinas no mejora con los fármacos colinérgicos, y en estos casos el tratamiento incluye la administración intravenosa de soluciones y electrólitos para conservar la hidratación adecuada. La administración de una combinación de **penicilina G** en altas dosis y una **silibinina** (**flavonolignano** que está en algunas plantas con propiedades **antioxidantes** y hepatoprotectoras) mejora la supervivencia. Si es necesario se puede inducir el vómito por medio de carbón vegetal activado para disminuir la absorción de la toxina.

RECUADRO CLÍNICO 13-4

Síndrome de Horner

Este síndrome es un trastorno raro que es consecuencia de interrupción de la inervación simpática preganglionar o posganglionar a la cara. El cuadro puede ser resultado de lesión de los nervios, daño a la arteria carótida, apoplejía o una lesión en el tronco encefálico o en el pulmón. Casi todos los casos son unilaterales y sus manifestaciones aparecen sólo en el lado del daño. Los signos definitorios del síndrome son la tríada de **anhidrosis** (disminución de la sudación), **ptosis** (descenso o caída de los párpados) y **miosis** (contracción de la pupila). Las manifestaciones también incluyen **enoftalmos** (hundimiento del globo ocular) y vasodilatación.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe una farmacoterapia específica para el síndrome de Horner, pero cabe recurrir a fármacos que modifican la neurotransmisión noradrenérgica para dilucidar si el problema proviene de la interrupción de la inervación preganglionar o posganglionar de la cara. El iris reacciona a los **simpaticomiméticos** tópicos (fármacos que son agonistas directos en receptores adrenérgicos o medicamentos que incrementan la liberación o evitan la recaptación de noradrenalina desde la terminación nerviosa), razón por la que el médico puede valorar fácilmente la viabilidad de los nervios noradrenérgicos a los ojos. Si hay lesión de las fibras simpáticas posganglionares, se degenerarían sus terminaciones y se perderían las catecolaminas almacenadas. En caso de daño de las fibras preganglionares permanecería intacto el nervio noradrenérgico posganglionar (pero estaría inactivo) y aun así tendría catecolaminas almacenadas en su terminación. Si el médico administra un fármaco que produce liberación de las reservas de catecolaminas (como la **hidroxianfetamina**) y no se dilata la pupila miótica, cabría concluir que hay daño del nervio noradrenérgico. Si la pupila se dilata en reacción al fármaco, hay suficientes reservas catecolamínicas como para ser liberadas y en este caso el daño sería preganglionar. La administración de **fenilefrina** (agonista de receptor adrenérgico α) dilata la pupila independientemente del sitio de la lesión, porque dicho fármaco se une al receptor en el dilatador del iris.

RECUADRO CLÍNICO 13-5

Fenómeno de Raynaud

En promedio, 5% de los varones y 8% de las mujeres presentan una disminución episódica de la corriente sanguínea, básicamente en las yemas de los dedos, durante la exposición al frío o en una situación de estrés. También se observan vasoespasmos de los dedos de los pies, punta de la nariz, oreja y pene. El tabaquismo se acompaña de un incremento en la incidencia e intensidad de los síntomas del fenómeno de Raynaud. Las manifestaciones comienzan entre los 15 y 25 años y su frecuencia es mayor en climas fríos. Las manifestaciones suelen incluir un cambio trifásico en el color de la piel de los dedos de las manos. En el comienzo la piel palidece o se torna blanquecina (**palidez**), fría e insensible, para después iniciar un periodo **cianótico** en que adquiere un color azuloso o incluso violáceo, lapso en el cual la disminución de la corriente sanguínea ocasiona a veces dolor intenso. Una vez que se recupera el flujo sanguíneo los dedos suelen adquirir un color rojo oscuro (**rubor**) y puede haber hinchazón y hormigueo. El fenómeno de Raynaud primario o la **enfermedad de Raynaud** denota la aparición idiopática de los síntomas en sujetos que no tienen otra enfermedad de fondo que explique tales manifestaciones. En los casos en cuestión, los ataques vasoespásticos posiblemente sean sólo una intensificación de la respuesta normal al frío o al estrés. El fenómeno de Raynaud secundario o **síndrome de Raynaud** hace mención a la presencia de estos síntomas por otro trastorno como **esclerodermia, lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome del túnel carpiano** y **anorexia**. En el comienzo se pensó que reflejaba un incremento de la actividad simpática a los vasos de los dedos de la mano, pero ya no se le considera como mecanismo que explique los vasoespasmos episódicos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La primera estrategia terapéutica contra el fenómeno de Raynaud es evitar la exposición al frío, disminuir las situaciones de estrés, abandonar el tabaquismo y no utilizar fármacos vasoconstrictores (como los antagonistas de receptores adrenérgicos β, fármacos contra la gripe o resfrío, cafeína y narcóticos). Si las manifestaciones son intensas a veces se necesitan medicamentos para impedir el daño tisular; incluyen **bloqueadores de conductos de calcio** (como el **nifedipino**) y los **antagonistas de receptores adrenérgicos** α (como la **prazosina**). En personas que no mejoran con tratamientos farmacológicos se ha realizado la simpatectomía quirúrgica.

de Horner que depende de la interrupción del flujo de los nervios simpáticos a la cara. El **Recuadro clínico 13-5** describe un trastorno vasoespástico en que aminora de manera transitoria la corriente sanguínea a los dedos de las manos y los pies, de forma típica cuando la persona sensible queda expuesta a estrés o al frío.

TRANSMISORES NO ADRENÉRGICOS, NO COLINÉRGICOS

Además de los "neurotransmisores clásicos" algunas fibras del sistema autónomo también liberan neuropéptidos, aunque no se conocen sus funciones exactas en el control de tipo autónomo. Las pequeñas vesículas granulosas de las neuronas noradrenérgicas posganglionares incluyen **trifosfato de adenosina** (**ATP**, *adenosine triphosphate*) y noradrenalina y las grandes vesículas granulosas contienen **neuropéptido Y** (**NPY**, *neuropeptide Y*). Algunos datos señalan que la estimulación de baja frecuencia induce la liberación de ATP, en tanto que la que se hace a alta frecuencia produce liberación de NPY. Algunas vísceras contienen receptores purinérgicos y se han acumulado pruebas de que el ATP es un mediador del SNA, junto con la noradrenalina.

Muchas fibras simpáticas que inervan los vasos de vísceras, piel y músculo estriado liberan NPY y **galanina** además de la noradrenalina. También, junto con la acetilcolina, desde los nervios simpáticos que van a las glándulas sudoríparas (**fibras sudomotoras**) son liberados **polipéptido intestinal vasoactivo** (**VIP**, *vasoactive intestinal polypeptide*), el **péptido del gen de calcitonina** (**CGRP**, *calcitonin gene-related peptide*) o **sustancia P**. El VIP también se localiza en forma simultánea con la acetilcolina en muchas neuronas posganglionares parasimpáticas craneales que inervan glándulas. Las neuronas posganglionares parasimpáticas vagales en el tubo digestivo contienen VIP y el aparato enzimático para sintetizar al **óxido nítrico** (**NO**, *nitric oxide*).

RESPUESTAS DE ÓRGANOS EFECTORES A LOS IMPULSOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

PRINCIPIOS GENERALES

El SNA es el encargado de regular y coordinar muchas funciones fisiológicas como: flujo sanguíneo, presión arterial, frecuencia cardiaca, flujo de aire por el árbol bronquial, motilidad gastrointestinal, contracción de la vejiga, secreciones glandulares, diámetro de la pupila, temperatura corporal y funciones sexuales.

Los efectos de la estimulación de las fibras nerviosas posganglionares noradrenérgicas y colinérgicas se incorporan en la figura 13-3 y el cuadro 13-1. Los hallazgos destacan otra diferencia entre el SNA y el sistema nervioso somatomotor. La liberación de acetilcolina por las neuronas motoras α culmina únicamente en la contracción de músculo estriado. A diferencia de ello, la liberación de acetilcolina en el músculo liso de algunos órganos genera contracción (p. ej., pared del tubo digestivo), en tanto que la liberación en otros órganos induce la relajación (como los esfínteres en el tubo digestivo). La única forma de relajar el músculo estriado es inhibir las descargas de neuronas motoras α, pero en lo que se refiere a algunos tejidos efectores inervados por el SNA, es posible cambiar de contracción a relajación al transmutar la activación del sistema nervioso parasimpático en activación del sistema nervioso simpático; esto es lo que ocurre en muchos órganos que tienen inervación doble, con efectos antagonistas que incluyen el tubo digestivo, vías respiratorias y vejiga. El corazón es otro órgano con doble control antagonista. La estimulación de los nervios simpáticos incrementa la frecuencia cardiaca, en tanto que la de los nervios parasimpáticos la lentifica.

En otros casos, habría que considerar como complementarios los efectos de la activación simpática y la parasimpática. Un ejemplo es la inervación de las glándulas salivales. La activación parasimpática hace que se expulse saliva acuosa, en tanto que la simpática hace que se genere saliva viscosa.

Las dos divisiones del SNA también actúan en forma sinérgica o por colaboración en el control de algunas funciones. Un ejemplo es el control del diámetro pupilar. Los nervios simpáticos y parasimpáticos son excitadores pero los primeros contraen el músculo radial y causan midriasis (ensanchamiento del diámetro pupilar), y los segundos producen miosis, es decir activan el esfínter o músculo constrictor de la pupila (contracción de la pupila). Otro ejemplo de acciones sinérgicas son los nervios que participan en la función sexual. La activación de los nervios parasimpáticos que van al pene incrementa su corriente sanguínea y permite la erección del miembro, en tanto que la activación de los nervios simpáticos a dicho órgano ocasiona la eyaculación.

Se conocen también órganos inervados sólo por una rama del SNA. Además de las glándulas suprarrenales, casi todos los vasos sanguíneos, los músculos pilomotores de la piel (folículos pilosos) y las glándulas sudoríparas son inervados de manera exclusiva por nervios simpáticos (fibras sudomotoras). Los músculos lagrimales (glándula lagrimal), el músculo ciliar (la acomodación de la visión cercana) y las glándulas salivales sublinguales tienen fibras exclusivamente de nervios parasimpáticos.

DESCARGA COLINÉRGICA PARASIMPÁTICA Y NORADRENÉRGICA SIMPÁTICA

En forma general, las funciones inducidas por la actividad de la división colinérgica del SNA son las que se relacionan con los aspectos vegetativos de la vida diaria. Por ejemplo, la acción parasimpática induce la digestión y la absorción de alimentos al incrementar la actividad de los músculos del tubo digestivo, intensificar la secreción gástrica y relajar el esfínter del píloro. Por tal razón, la división colinérgica ha recibido el nombre de sistema nervioso anabólico.

La división simpática (noradrenérgica) presenta una descarga de tipo unitario en situaciones de emergencia y podría ser denominada sistema nervioso catabólico. El efecto de la descarga prepara a la persona para afrontar y superar una situación de urgencia. La actividad simpática dilata las pupilas (permite la mayor entrada de luz en los ojos), acelera el latido cardiaco y aumenta la presión arterial (con lo que se logra un mayor riego de órganos vitales y músculos), además contrae los vasos de la piel (que frena la hemorragia de las heridas). La descarga noradrenérgica también hace que aumente la glucemia y la concentración de ácidos grasos libres (con lo que se obtiene más energía). Con base en estos efectos, Walter Cannon dio el nombre de descarga inducida por una situación de emergencia del sistema nervioso simpático de la preparación para la “lucha o huida”.

El énfasis concedido a la descarga masiva en situaciones de estrés no debe disimular el hecho de que las fibras simpáticas también se ocupan de otras funciones. Por ejemplo, la descarga simpática que llega hacia las arteriolas conserva la presión arterial, y las variaciones de dicha descarga tónica constituyen el mecanismo por el cual se produce la regulación retroalimentaria de la presión arterial por parte del seno carotídeo (cap. 32). Además, disminuye la descarga simpática en animales en ayuno y aumenta cuando se alimentan nuevamente. Los cambios anteriores pudieran explicar la disminución de la presión arterial y el metabolismo, producida por el ayuno, y los cambios contrarios generados por la ingestión de alimentos.

ESTIMULACIÓN DESCENDENTE A LAS NEURONAS PREGANGLIONARES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Como suele ocurrir con las neuronas motoras α, la actividad de los nervios del sistema autónomo depende de reflejos (barorreceptores y quimiorreceptores) y un equilibrio entre los estímulos aferentes excitatorios y los inhibitorios descendentes. Para identificar las regiones cerebrales que proporcionan estímulos a las neuronas simpáticas preganglionares pueden inyectarse trazadores químicos en el IML torácico. Estas sustancias son captadas por las terminaciones axónicas y transportadas en sentido retrógrado al pericarion de origen. La **figura 13-5** señala el origen de algunos impulsos del prosencéfalo y del tallo encefálico a neuronas preganglionares simpáticas.

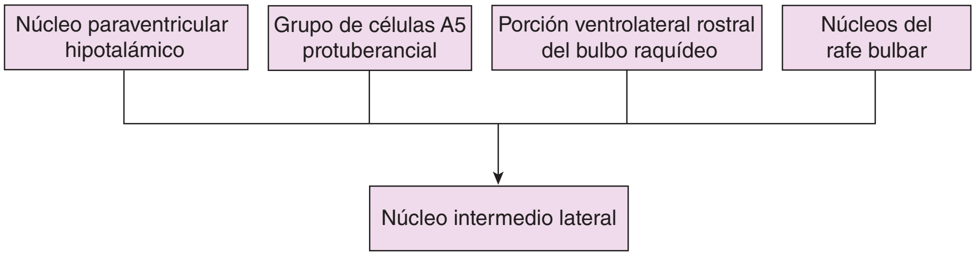

Núcleo paraventricular hipotalámico
Grupo de células A5 protuberancial
Porción ventrolateral rostral del bulbo raquídeo
Núcleos del rafe bulbar
Núcleo intermedio lateral

FIGURA 13-5 **Vías (mecanismos) que controlan las respuestas del sistema autónomo.** Las proyecciones directas (*líneas continuas*) a las neuronas preganglionares del sistema autónomo incluyen el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo celular A5 protuberancial, la porción ventrolateral rostral del bulbo raquídeo y el rafe bulbar.

Existen vías paralelas desde el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo de células A5 catecolaminérgicas protuberanciales, la porción ventrolateral rostral del bulbo y los núcleos de rafe bulbar; la situación anterior es análoga a la de las proyecciones que van del tallo encefálico y la corteza y que convergen en neuronas somatomotoras de la médula espinal.

La porción ventrolateral rostral del bulbo suele considerarse como el principal origen de estímulos excitadores que llegan a neuronas simpáticas. Además de estas vías directas que llegan a neuronas preganglionares, se conocen muchas regiones cerebrales que comparten actividad de las vías antes mencionadas, incluidas la amígdala, la sustancia gris periacueductal mesencefálica, la porción ventrolateral caudal del bulbo con el núcleo del fascículo solitario y el campo del techo lateral del bulbo; la situación anterior es análoga a la que priva en el control de la función somatomotora por parte de áreas como los ganglios basales del cerebelo. En el capítulo 32 se describe la función de algunas de las regiones cerebrales y también la vía de diversos reflejos para fijar el nivel de actividad de nervios autónomos que se distribuyen en órganos cardiovasculares.

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Algunos ejemplos de los factores que culminan en disfunción del SNA son las drogas o fármacos, enfermedades neurodegenerativas, traumatismos, cuadros inflamatorios y neoplasias (consúltense los Recuadros clínicos 13-1 a 13-4). Los tipos de disfunción varían desde la insuficiencia completa del sistema autónomo hasta la hiperactividad del mismo. Entre los trastornos que se acompañan de insuficiencia del sistema autónomo se encuentran la hipotensión ortostática, síncope neurógeno (respuesta vasovagal), impotencia, vejiga neurógena, dismotilidad del tubo digestivo, insuficiencia sudomotora y el síndrome de Horner. La hiperactividad del sistema autónomo pudiera ser el fundamento de la hipertensión neurógena, arritmias cardiacas, edema pulmonar neurógeno, daño al miocardio, hiperhidrosis, hipertermia e hipotermia.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Este sistema nervioso puede considerarse como la tercera división del SNA; está situado en el interior de la pared del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano. Lo componen dos plexos perfectamente organizados: el primero o **plexo mientérico**, se encuentra entre las capas de fibras longitudinales y circulares del músculo y participa en el control de la motilidad del tubo digestivo. El segundo o **plexo submucoso** se localiza entre el músculo circular y la mucosa del interior del tubo digestivo; capta lo que ocurre en el interior de dicho órgano y regula la corriente sanguínea gastrointestinal y la función de células epiteliales.

El sistema nervioso entérico contiene tantas neuronas como toda la médula espinal. A veces se le ha denominado como “minicéfalo” porque contiene todos los elementos del sistema nervioso, como son neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras. Incluye neuronas sensitivas que inervan receptores de la mucosa que reaccionan a estímulos mecánicos, térmicos, osmóticos y químicos. Las neuronas motoras se encargan de la motilidad, secreción y absorción al actuar en el músculo liso y células secretoras. Las neuronas internunciales (interneuronas) integran la información de las neuronas sensitivas y la retroalimentación a las neuronas motoras entéricas.

Los nervios parasimpáticos y simpáticos conectan el SNC con el sistema nervioso entérico o de manera directa en el tubo digestivo. El sistema nervioso entérico funciona de manera autónoma pero la función digestiva normal necesita de la comunicación entre dicho sistema y el SNC (cap. 25).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas simpáticas preganglionares se localizan IML de la porción toracolumbar de la médula espinal y establecen proyecciones con neuronas posganglionares en los ganglios paravertebrales o prevertebrales o la médula suprarrenal. Las neuronas parasimpáticas preganglionares están situadas en los núcleos motores de los pares craneales III, VII, IX y X, e IML sacra. Las terminaciones nerviosas posganglionares se localizan en el músculo liso (como vasos sanguíneos, pared intestinal, vejiga), miocardio y glándulas (sudoríparas y salivales).
- La acetilcolina se libera en las terminaciones nerviosas de todas las neuronas preganglionares, las parasimpáticas posganglionares y algunas de las simpáticas posganglionares (glándulas sudoríparas y fibras vasodilatadoras simpáticas). El resto de las neuronas posganglionares simpáticas libera noradrenalina.
- La transmisión ganglionar es resultado de la activación de receptores nicotínicos y la colinérgica posganglionar es mediada por activación de los receptores muscarínicos. La transmisión adrenérgica posganglionar es mediada por la activación de los receptores adrenérgicos α_1, β_1 o β_2, según el órgano efector. Muchos fármacos de uso común ejercen sus acciones terapéuticas al actuar como agonistas o antagonistas a nivel de la sinapsis del sistema autónomo.
- La actividad simpática prepara a la persona para afrontar una situación de suma urgencia mediante aceleración del latido cardiaco, aumento de la presión arterial (riego de órganos vitales) y contrae vasos sanguíneos de la piel (frena la pérdida de sangre en las heridas). La actividad parasimpática se ocupa de los aspectos vegetativos de la vida diaria e induce la digestión y la absorción de alimentos al incrementar la actividad de los músculos intestinales, acrecentar la secreción de jugo gástrico y relajar el esfínter pilórico.
- Las proyecciones directas a las neuronas preganglionares simpáticas en IML se origina en el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo de neuronas A5 catecolaminérgicas de la protuberancia; la porción ventrolateral dorsal del bulbo y los núcleos del rafe bulbar.
- El sistema nervioso entérico está situado dentro de la pared del tubo digestivo y lo integran el plexo mientérico (control de la motilidad de las vías digestivas) y el plexo submucoso (regula el flujo sanguíneo gastrointestinal y la función de células epiteliales).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Un varón de 26 años mostró hipertensión después de comenzar a ingerir anfetaminas para estimular su gasto energético y suprimir el apetito. De los fármacos siguientes: ¿cuál cabría esperar que remede los efectos de la intensificación de la descarga simpática en los vasos sanguíneos?
   A) Fenilefrina.
   B) Trimetafán.

C) Atropina.
D) Reserpina.
E) Albuterol.

2. Una mujer de 35 años de edad con diagnóstico de atrofia sistémica múltiple, presenta síntomas que denotan insuficiencia de la actividad nerviosa simpática. De las afirmaciones siguientes respecto al sistema nervioso simpático: ¿cuál es la acertada?
   A) Todos los nervios simpáticos posganglionares liberan noradrenalina desde sus terminaciones.
   B) El pericarion de las neuronas simpáticas preganglionares está situado en la columna intermediolateral de las porciones torácica y sacra de la médula espinal.
   C) Se necesita la participación del sistema nervioso simpático para sobrevivir.
   D) La acetilcolina es liberada de todas las terminaciones nerviosas preganglionares simpáticas.
   E) El sistema nervioso simpático ajusta el diámetro pupilar al relajar el músculo constrictor de dicho órgano.

3. Un varón de 45 años consumió setas silvestres que había recogido en el campo en los comienzos del día. En término de horas inició con náusea, vómito, diarrea, urgencia para la micción, vasodilatación, diaforesis e hipersialorrea. De las afirmaciones siguientes respecto al sistema nervioso parasimpático: ¿cuál es la acertada?
   A) Los nervios parasimpáticos posganglionares liberan acetilcolina para activar los receptores muscarínicos en las glándulas sudoríparas.
   B) La actividad nerviosa parasimpática actúa sólo en el músculo liso y glándulas.
   C) La actividad de nervios parasimpáticos contrae el músculo liso de la pared del tubo digestivo y relaja el esfínter gastrointestinal.
   D) La actividad de nervios parasimpáticos contrae el músculo radial en la pupila para permitir la acomodación de la visión cercana.
   E) El incremento de la actividad parasimpática acelera la frecuencia cardiaca.

4. ¿Cuál de los siguientes pares de respuestas es el correcto?
   A) Nódulo sinoauricular: receptores colinérgicos nicotínicos.
   B) Ganglios autónomos: receptores colinérgicos muscarínicos.
   C) Músculo liso pilomotor: receptores adrenérgicos β_2.
   D) Vasos de algunos músculos estriados: receptores colinérgicos muscarínicos.
   E) Glándulas sudoríparas: receptores adrenérgicos α_2.

5. Un varón de 57 años presenta hipertensión intensa; se observa que es consecuencia de un tumor que comprime la superficie del bulbo raquídeo. De las afirmaciones siguientes en relación con los mecanismos que intervienen en el control de la actividad nerviosa simpática: ¿cuál es la acertada?
   A) Los nervios simpáticos preganglionares reciben estímulos inhibidores de la porción ventrolateral rostral del bulbo raquídeo.
   B) La fuente principal de estímulos excitadores para los nervios simpáticos preganglionares es el núcleo paraventricular del hipotálamo.
   C) La actividad de las neuronas preganglionares simpáticas puede ser afectada por la actividad de neuronas de la amígdala.
   D) A diferencia de la actividad de las neuronas motoras δ, las neuronas preganglionares simpáticas no están sometidas a control reflejo significativo alguno.
   E) En situaciones de inactividad, el sistema nervioso simpático no está activo y se activa sólo durante explosiones de estrés que causa la respuesta de "lucha o huida".

6. Una mujer de 53 años diabética, diagnosticada hace unos años con neuropatía diabética del sistema autónomo. En fecha reciente percibió distensión abdominal y sensación de plenitud después de ingerir sólo porciones pequeñas de alimentos, lo cual sugería que la neuropatía había abarcado su sistema nervioso entérico hasta ocasionar gastroparesia. De las afirmaciones siguientes en relación con el sistema nervioso entérico: ¿cuál es la acertada?
   A) El sistema nervioso entérico es una subdivisión del sistema nervioso parasimpático para control de la función del tubo digestivo.
   B) El plexo mientérico es un grupo de neuronas motoras situadas dentro de la capa circular de músculo en una zona de las vías gastrointestinales.
   C) El plexo submucoso es un grupo de neuronas sensitivas situadas entre el músculo circular y la mucosa del interior del tubo digestivo.
   D) Las neuronas que componen el sistema nervioso entérico están situadas sólo en el estómago y el intestino.
   E) El sistema nervioso entérico actúa en forma independiente de la inervación del sistema autónomo en el tubo digestivo.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations.* Futura Publishing, 1997.

Cheshire WP: Autonomic physiology. In: *Clinical Neurophysiology,* 3rd ed. Oxford University Press, 2009.

Elvin LG, Lindh B, Hokfelt T: The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci 1993;16:471.

Jänig W: *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis.* Cambridge University Press, 2006.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function.* Oxford University Press, 1990.

Saper CB: The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci 2002;25:433

CAPÍTULO

14

Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos principales de ritmos que conforman el electroencefalograma (EEG).
- Listar los usos clínicos principales del electroencefalograma.
- Resumir las características conductuales y electroencefalográficas de cada una de las etapas del sueño sin movimiento ocular rápido (NREM) y con movimiento ocular rápido (REM), y el mecanismo que explica su generación.
- Describir el patrón de sueño nocturno normal de los adultos y las variaciones en su patrón desde el nacimiento hasta la vejez.
- Describir la interrelación de las neuronas del tronco encefálico que contienen noradrenalina, serotonina, acetilcolina y también GABA e histamina, en la mediación de transiciones entre el sueño y el estado de vigilia.
- Revisar el ritmo circadiano y la función de los núcleos supraquiasmáticos en su regulación.
- Describir la regulación diurna de la síntesis de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal y su secreción a la corriente sanguínea.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las diversas vías sensitivas descritas en los capítulos 8 a 11, transmiten impulsos de órganos sensitivos mediante cadenas de tres o cuatro neuronas a sitios particulares en la corteza cerebral. Los impulsos hacen posible la percepción y la localización de sensaciones individuales. Sin embargo, éstas deben procesarse en el cerebro despierto para percibirse. Hay un espectro de estados conductuales que varían desde el sueño profundo al sueño ligero, sueño de movimientos oculares rápidos y dos estados de vigilia: conciencia relajada y conciencia con atención enfocada. Hay patrones leves de actividad eléctrica cerebral, los cuales se relacionan con cada uno de estos estados. Las variaciones de retroalimentación dentro de la corteza cerebral y entre el tálamo y la corteza sirven como generadores de esta actividad y posibles determinantes del estado conductual. Es posible despertar al sujeto mediante estimulación sensitiva y por impulsos que ascienden por el centro reticular del mesencéfalo. Muchas de estas actividades tienen fluctuaciones rítmicas con duración cercana a 24 h; es decir, son **circadianos**.

TÁLAMO, CORTEZA CEREBRAL Y FORMACIÓN RETICULAR

NÚCLEOS DEL TÁLAMO

El **tálamo** es una acumulación grande de grupos neuronales en el diencéfalo; participa en las funciones sensitiva, motora y límbica. Toda la información que llega a la corteza se procesa en el tálamo, lo cual dio origen a la denominación de "compuerta" a la corteza cerebral.

El tálamo puede dividirse en núcleos que se proyectan de manera difusa en regiones amplias de la neocorteza y los núcleos que se proyectan en áreas pequeñas específicas de la neocorteza y en el sistema límbico. Los núcleos que se proyectan en regiones amplias de la neocorteza son los **núcleos medial e intralaminar**. Los núcleos proyectados hacia áreas específicas incluyen los núcleos de relevo sensitivo específico y núcleos participantes en mecanismos de control eferente.

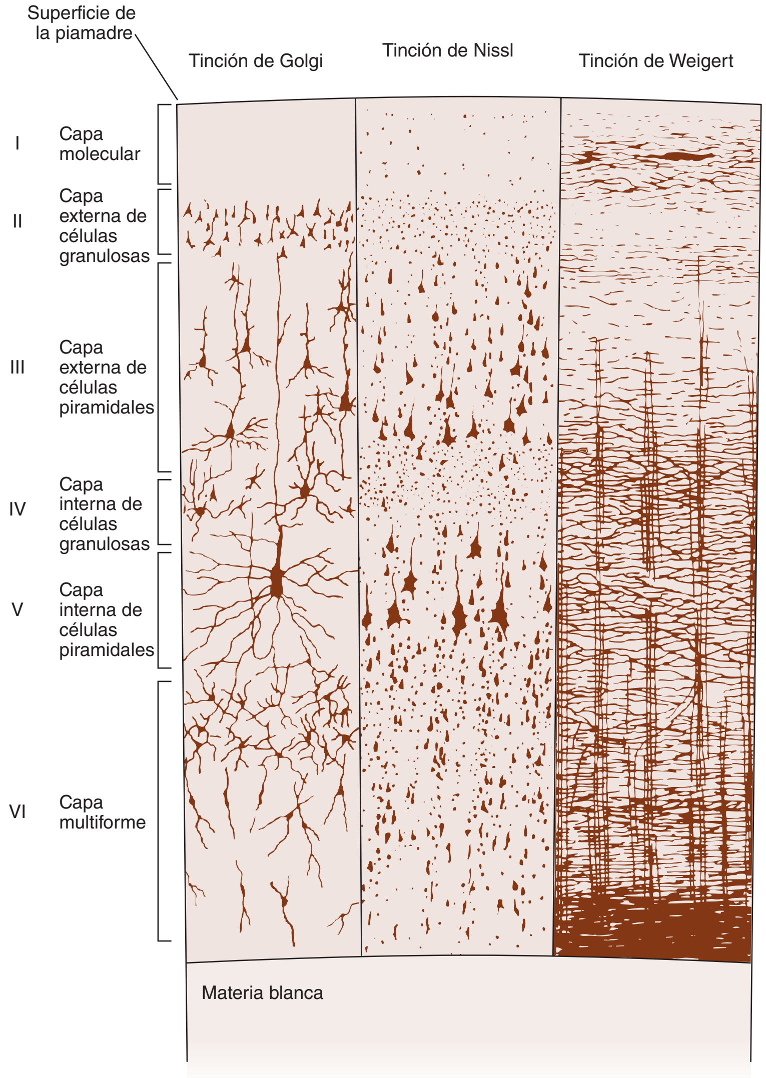

Superficie de la piamadre
Tinción de Golgi
Tinción de Nissl
Tinción de Weigert
I
Capa molecular
II
Capa externa de células granulosas
III
Capa externa de células piramidales
IV
Capa interna de células granulosas
V
Capa interna de células piramidales
VI
Capa multiforme
Materia blanca

FIGURA 14-1 Estructura de la corteza cerebral. Las capas de la corteza están indicadas por los números. La tinción de Golgi muestra los cuerpos celulares neuronales y las dendritas; la tinción de Nissl deja ver los cuerpos celulares, y la tinción de Weigert para vaina de mielina muestra las fibras nerviosas mielinizadas. (Modificada de Ranson SW, Clark SL: *The Anatomy of the Nervous System*, 10th ed. Saunders, 1959.)

Los **núcleos de relevo sensitivo específicos** comprenden los cuerpos geniculados medial y lateral, que transmiten impulsos auditivos y visuales a las cortezas auditiva y visual, y los núcleos posterior lateral ventral (VPL) y posteromedial ventral, que transmiten información somatosensitiva al giro poscentral. Los núcleos ventral anterior y el ventral lateral participan en la función motora; reciben información de los ganglios basales y el cerebelo para proyectarla a la corteza motora. Los núcleos anteriores reciben aferentes de los cuerpos mamilares y envían información a la corteza límbica, donde ésta puede participar en la memoria y las emociones. La mayor parte de los núcleos talámicos descritos corresponde a neuronas excitadoras que liberan glutamato. El tálamo también contiene neuronas inhibidoras en el **núcleo talámico reticular**. Estas neuronas liberan **ácido aminobutírico** γ (**GABA**) y, a diferencia de las otras neuronas talámicas descritas, sus axones no se dirigen a la corteza. En lugar de eso, son interneuronas talámicas y regulan las respuestas de otras neuronas talámicas a la información proveniente de la corteza.

ORGANIZACIÓN CORTICAL

La neocorteza está organizada en seis capas (fig. 14-1). El tipo neuronal más abundante es la **neurona piramidal**, con un extenso árbol dendrítico vertical (figs. 14-1 y 14-2) que pueden llegar a la superficie cortical. Sus cuerpos celulares se encuentran en todas las capas corticales, excepto la capa I. Los axones de estas células casi siempre emiten colaterales recurrentes que regresan y forman sinapsis en las porciones superficiales de los árboles dendríticos. Las aferentes de núcleos específicos del tálamo terminan sobre todo en la capa cortical IV, mientras que las aferentes inespecíficas se distribuyen en las capas I a IV. Las neuronas piramidales son las únicas neuronas de proyección de la corteza y son de tipo excitador que liberan **glutamato** en sus terminaciones. Las otras variedades de células corticales comprenden neuronas de circuito local (interneuronas), las cuales se clasificaron según su forma, patrón de proyección y neurotransmisor. Las interneuronas inhibidoras (**células "en canasta"** y **células "en**

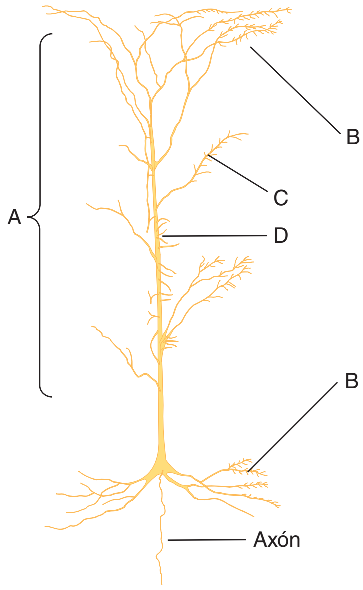


FIGURA 14-2 **Célula piramidal neocortical.** Se muestra la distribución de las neuronas que terminan en ella. **A** señala aferentes inespecíficas de la formación reticular y el tálamo; **B** indica colaterales recurrentes de los axones de células piramidales; **C** apunta fibras comisurales de sitios de imagen en espejo en el hemisferio contralateral; **D** señala aferentes específicas de núcleos sensitivos talámicos de relevo. (De Scheibel ME, Scheibel AB: Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex. Brain Res 1967 Sep; 6(1):60-94.)

candelero") liberan ácido aminobutírico γ como neurotransmisor. Las células "en canasta" tienen terminaciones axónicas largas que rodean el cuerpo de las neuronas piramidales; forman la mayoría de las sinapsis inhibidoras en los cuerpos y las dendritas piramidales.

Las células "en candelero" constituyen una fuente poderosa de inhibición de las células piramidales porque tienen terminaciones axónicas que finalizan sólo en el segmento inicial del axón de la célula piramidal. Sus botones terminales forman hileras verticales cortas que parecen candeleros, lo cual explica su nombre. Las **células estrelladas espinosas** son interneuronas excitadoras que descargan glutamato como neurotransmisor. Dichas células se encuentran sobre todo en la capa IV y son un receptor importante de información sensitiva derivada del tálamo; ellas conforman un ejemplo de neurona multipolar (con arborizaciones locales dendríticas y axónicas; cap. 4).

Además de organizarse en capas, la corteza también lo hace en columnas. Las neuronas dentro de una columna tienen propiedades de respuesta similares, lo cual sugiere que comprenden una red de procesamiento local (p. ej., columnas de orientación y dominancia ocular en la corteza visual).

SISTEMA ACTIVADOR RETICULAR

La **formación reticular**, el centro reticular filogenéticamente más antiguo del encéfalo, ocupa la porción central del bulbo raquídeo y el mesencéfalo alrededor del cuarto ventrículo y el acueducto cerebrales. Esta formación contiene el cuerpo neuronal y fibras de muchos sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos, vías que se señalan en la figura 7-2. La formación reticular también contiene muchas de las áreas que intervienen en la regulación de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la respiración. Dicha estructura interviene de manera importante para determinar el nivel de vigilia, razón por la cual se le ha denominado **sistema activador reticular** (RAS, *reticular activating system*) ascendente. El sistema activador reticular es una vía polisináptica compleja que nace de la formación reticular del tronco encefálico y el hipotálamo, con proyecciones a los núcleos intralaminares y reticulares del tálamo, los cuales a su vez se proyectan de manera difusa e inespecífica a amplias regiones de la corteza, incluyendo las cortezas frontal, temporal, parietal y occipital (**fig. 14-3**). Las colaterales confluyen en él, no sólo desde haces sensitivos ascendentes largos, sino también de los sistemas trigémino, auditivo, visual y olfatorio. La complejidad de la red neuronal y el grado de convergencia en este sistema eliminan la especificidad por modalidad, y la mayoría de las neuronas reticulares se activa con la misma facilidad con distintos estímulos sensitivos. Por tanto, el sistema es **inespecífico**, mientras que las vías sensitivas clásicas son **específicas**, ya que sus fibras se activan sólo con un tipo de estimulación sensitiva.

POTENCIALES CORTICALES EVOCADOS

Los fenómenos eléctricos que surgen en la corteza después de la estimulación de un órgano de los sentidos se pueden vigilar en forma seriada por medio de un electrodo de registro. Cuando éste se sitúa sobre un área receptora primaria, en lo que se refiere a un sentido particular, aparece una onda positiva de superficie con una latencia de 5 a 12 ms para ser seguida de otra onda pequeña negativa, y como estructura siguiente, una deflexión positiva de mayor magnitud y más duradera, con una latencia de 20 a 80 ms. La primera sucesión o secuencia de ondas positivas-negativas recibe el nombre de **potencial provocado primario** y la segunda es la **respuesta secundaria difusa**.

El potencial evocado primario es muy específico en su localización y sólo puede observarse donde terminan las vías de un órgano sensitivo particular.

La secuencia de onda positiva-negativa registrada en la superficie de la corteza ocurre porque las capas corticales superficiales son positivas en relación con la negatividad inicial, luego negativa con respecto a la hiperpolarización profunda.

A diferencia de la respuesta primaria, la reacción secundaria difusa positiva en la superficie no está muy localizada. Aparece al mismo tiempo en la mayor parte de la corteza y se debe a la actividad en las proyecciones desde la línea media y los núcleos talámicos relacionados.

BASE FISIOLÓGICA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

La actividad eléctrica de fondo del encéfalo en animales no anestesiados se describió por primera vez en el siglo XIX. Después, el psiquiatra alemán, Hans Berger, la analizó de manera sistemática e introdujo el término **electroencefalograma** (**EEG**) para referirse al registro de las variaciones en el potencial del cerebro. El electroencefalograma puede registrarse con electrodos en la piel cabelluda con el cráneo intacto o con electrodos sobre o dentro del cerebro. El término **electrocorticograma** (**ECoG**) se aplica al registro obtenido con electrodos sobre la superficie pial de la corteza.

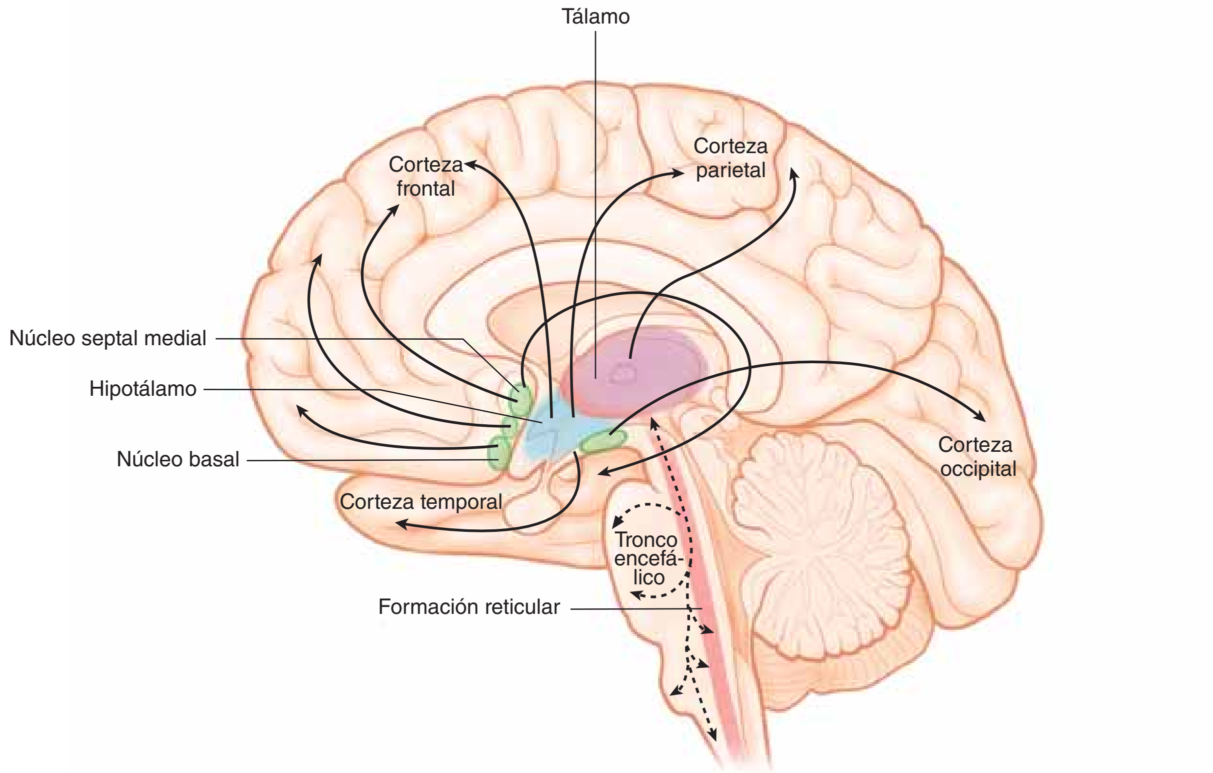


FIGURA 14-3 **Corte transversal por la línea media del cerebro de seres humanos, en donde se observa el sistema de activación reticular ascendente en el tronco encefálico con proyecciones a los núcleos intralaminares del tálamo y los estímulos que salen de los núcleos intralaminares a muchas partes de la corteza cerebral.** La activación de las áreas señaladas se detecta en las imágenes de tomografía por emisión de positrones cuando la persona pasa de un estado de alerta relajado a otro de una tarea que exige concentrar su atención.

El registro del electroencefalograma en la piel cabelluda es una medida de la suma de potenciales dendríticos postsinápticos y no de potenciales de acción (fig. 14-4). Las dendritas de las células corticales constituyen un bosque de unidades con orientación similar muy próximas entre ellas, situadas en las capas superficiales de la corteza cerebral (fig. 14-1). Tal vez se generen potenciales propagados en las dendritas. Además, las colaterales axónicas recurrentes terminan en las dendritas en las capas superficiales. Cuando se activan las terminaciones excitadoras e inhibidoras de las dendritas de cada célula, la corriente fluye hacia dentro y fuera de estos vertederos de corriente, así como de fuentes del resto de los procesos dendríticos y el cuerpo celular. Por tanto, la relación célula-dendrita es la de un dipolo en constante cambio. El flujo de corriente en este dipolo produce fluctuaciones de potencial similares a una onda en un conductor de volumen (fig. 14-4). Cuando la suma de la actividad dendrítica es negativa con respecto a la neurona, esta última se halla despolarizada e hiperexcitable; cuando es positiva, la célula está hiperpolarizada y es menos excitable.

CICLO SUEÑO-VIGILIA: RITMOS ALFA (α), BETA (β) Y GAMMA (γ)

En los seres humanos adultos despiertos, pero en reposo con la mente libre y los ojos cerrados, el componente principal del electroencefalograma es un patrón bastante regular de ondas con una frecuencia

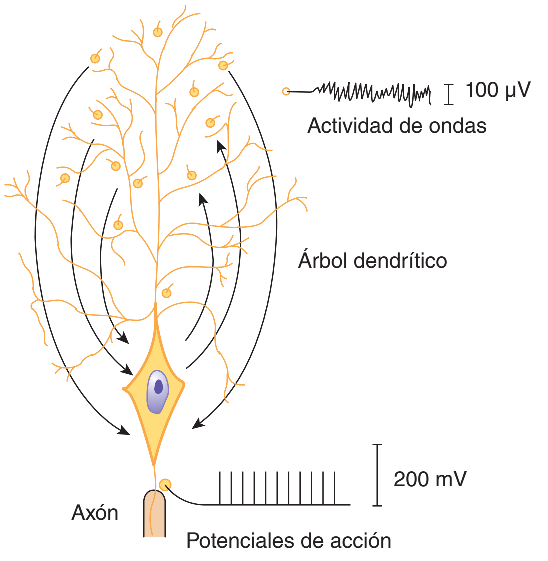


FIGURA 14-4 **Comparación diagramática de las respuestas eléctricas del axón y las dendritas de una neurona cortical grande.** El flujo de corriente hacia y desde los botones sinápticos de las dendritas produce actividad de ondas, mientras se transmiten potenciales de acción todo o nada por el axón. Si la suma de la actividad dendrítica es negativa en relación con el cuerpo neuronal, la neurona se despolariza; si es positiva, ésta quedará hiperpolarizada. Los trazos electroencefalográficos registrados en la piel cabelluda son un espejo de la suma de potenciales dendríticos postsinápticos y no de potenciales de acción.

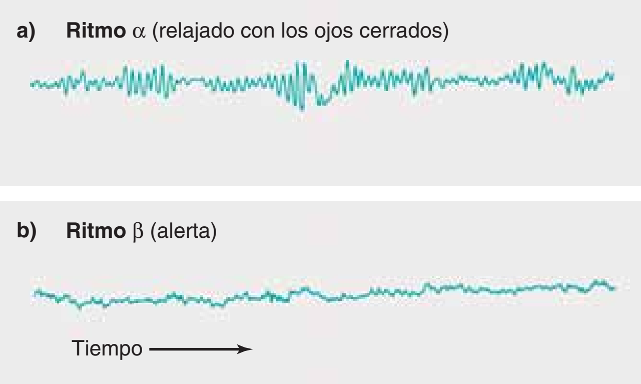


FIGURA 14-5 Registros electroencefalográficos que muestran los ritmos α y β. Cuando se enfoca la atención en algo, el ritmo α de 8 a 13 Hz es sustituido por actividad irregular con voltaje bajo de 13 a 30 Hz, el ritmo β. El fenómeno anterior ha sido denominado bloqueo α, la vigilia o la respuesta de alerta. (Tomada de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.).

de 8 a 13 Hz y amplitud de 50 a 100 μV cuando se registran en la piel cabelluda. Este patrón es el **ritmo** α (fig. 14-5). Éste es más prominente en los lóbulos parietal y occipital, y se relaciona con niveles bajos de atención. Se ha observado un ritmo similar en muchas especies de mamíferos. Existen algunas variaciones menores de una especie a otra, pero en todos los mamíferos el patrón es notoriamente parecido (Recuadro clínico 14-1).

Cuando la atención se enfoca en algo, el ritmo α se reemplaza por una actividad irregular de voltaje bajo y de 13 a 30 Hz, el **ritmo** β (fig. 14-5). Este fenómeno se llama bloqueo α y puede producirse con cualquier forma de estimulación sensitiva o concentración mental, como la solución de problemas matemáticos. Otro término para este fenómeno es **activación cerebral** o **respuesta de alerta**, ya que se relaciona con el estado despierto, de alerta. También se le ha llamado **desincronización**, ya que representa la interrupción de la actividad neural sincronizada evidente necesaria para generar ondas regulares. Sin embargo, la actividad electroencefalográfica rápida observada en el estado de alerta también está sincronizada, aunque a una mayor frecuencia. Por tanto, el término *desincronización* es engañoso. Las **oscilaciones** γ a 30 a 80 Hz a menudo se observan cuando un individuo se encuentra alerta y enfoca su atención en algo. Muchas veces dichas oscilaciones sustituyen la actividad rápida irregular cuando el individuo inicia la acción motora como respuesta al estímulo.

RECUADRO CLÍNICO 14-1

Variaciones en el ritmo α

En los seres humanos, la frecuencia del ritmo electroencefalográfico dominante en reposo varía con la edad. En lactantes hay una actividad rápida parecida a la β, pero el ritmo occipital corresponde a un patrón lento de 0.5 a 2 Hz. Durante la infancia, este último ritmo se acelera y el patrón α adulto aparece de manera gradual durante la adolescencia. La frecuencia del ritmo α disminuye con la concentración baja de glucosa, la temperatura corporal baja, las concentraciones reducidas de las hormonas glucocorticoides y el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ($PaCO_2$); y se incrementa en situaciones inversas. A veces, se usa la respiración excesiva forzada para disminuir el dióxido de carbono en sangre arterial en la clínica con el propósito de inducir alteraciones electroencefalográficas latentes. La frecuencia y la magnitud del ritmo α también disminuyen en encefalopatías metabólicas y tóxicas, incluidas las causadas por hiponatremia e hipovitaminosis B_{12}. La frecuencia del ritmo α disminuye durante la intoxicación aguda por **alcohol**, **anfetaminas**, **barbitúricos**, **difenilhidantoinato** y **antipsicóticos**. El **propofol**, un hipnótico/sedante induce un ritmo en EEG que es análogo al ritmo α clásico.

CIRCUITO TALAMOCORTICAL

Se cree que un circuito que vincula la corteza con el tálamo es importante para generar patrones de actividad cerebral en estados de sueño-vigilia. En la figura 14-6 se ilustran las propiedades de la actividad en dicho circuito talamocortical, que se supone participa en la generación de actividad rítmica. Es posible que la mayor activación de los **conductos de Ca^{2+} tipo T** de bajo umbral en las neuronas talámicas contribuya a la sincronía fisiológica y fisiopatológica en los circuitos talamocorticales. Aunque no se muestran, las neuronas reticulares talámicas inhibidoras son elementos de esta red. El electroencefalograma permite observar los patrones característicos de la vigilia, el sueño ligero y el sueño profundo. De igual manera, los registros de las neuronas talámicas y corticales individuales muestran distintos patrones de actividad rítmica. En el estado de vigilia, las redes corticocortical y talamocortical generan actividad rítmica de mayor frecuencia (30-80 Hz, ritmo γ). Este ritmo puede generarse en las células y las redes de la corteza cerebral o dentro de los ciclos talamocorticales. Se ha sugerido que el ritmo γ es un mecanismo para "vincular" la información sensitiva diversa en una sola percepción y acción, pero esta teoría aún es causa de controversia. De hecho, los trastornos en la integridad de este circuito talamocortical y su interacción con otras estructuras cerebrales pueden explicar algunos trastornos neurológicos, incluida la actividad convulsiva.

ETAPAS DEL SUEÑO

Hay dos tipos de sueño: **sueño con movimientos oculares rápidos** (**REM**) y **sueño no REM** (**NREM**) o **de ondas lentas**. El primero se llama así por los movimientos oculares característicos que ocurren durante esta etapa del sueño. El segundo se divide en cuatro etapas (fig. 14-7). Una persona que se queda dormida entra primero a la etapa 1, aparece un patrón electroencefalográfico con voltaje bajo y frecuencia mixta. En esta etapa temprana del sueño de ondas lentas, puede verse el **ritmo** θ (4 a 7 Hz). Durante todo el sueño sin movimientos oculares rápidos, se observa alguna actividad del músculo esquelético, pero no hay movimientos oculares. La etapa 2 está marcada por la aparición de las ondas sinusoidales llamadas **husos del sueño** (12 a 14 Hz) y ondas bifásicas ocasionales de alto voltaje denominadas **complejos K**. En la etapa 3, de sueño NREM, un **ritmo** δ de gran amplitud (0.5 a 4 Hz) domina las ondas electroencefa-

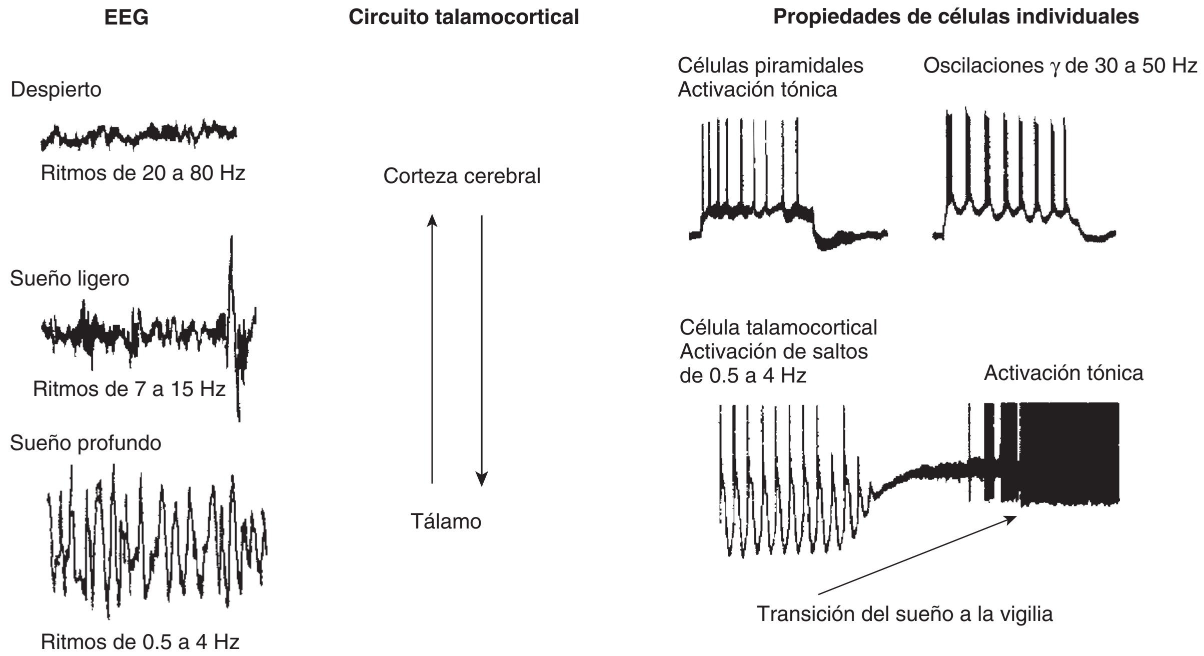


FIGURA 14-6 Correlación entre estados conductuales, electroencefalograma y respuestas de célula única en la corteza cerebral y el tálamo. El electroencefalograma (EEG) se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia en el estado de despierto y los ritmos de baja frecuencia durante el sueño. Las neuronas talámicas y corticales también pueden dejan ver patrones diferentes de actividad rítmica. Las neuronas talamocorticales muestran variaciones rítmicas lentas durante el sueño profundo y activan trenes tónicos de potenciales de acción durante la vigilia. La mayoría de las neuronas piramidales de la corteza genera sólo trenes tónicos de potenciales de acción, aunque es probable que otras participen en la generación de ritmos de alta frecuencia mediante la activación de brotes rítmicos de espigas. El tálamo y la corteza cerebral están conectados en un ciclo. (Modificada de McCormick DA: Are thalamocortical rhythms the Rosetta stone of a subset of neurological disorders? Nat Med 1999;5:1349.)

lográficas. En la etapa 4 de sueño NREM, se observa la máxima disminución en la velocidad, con ondas grandes. Por tanto, las características del sueño profundo corresponden a un patrón de ondas lentas rítmicas, que indica **sincronización** marcada; a veces esto se llama sueño de ondas lentas. Aunque los ritmos θ y δ son normales durante el sueño, su aparición en la vigilia constituye un signo de disfunción cerebral.

SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS (REM)

Las ondas lentas de gran amplitud observadas en el electroencefalograma durante el sueño se sustituyen de manera periódica por actividad electroencefalográfica rápida de voltaje bajo parecida a la del estado de alerta, de vigilia y de la etapa 1 del sueño (fig. 14-7). Por tal razón, el

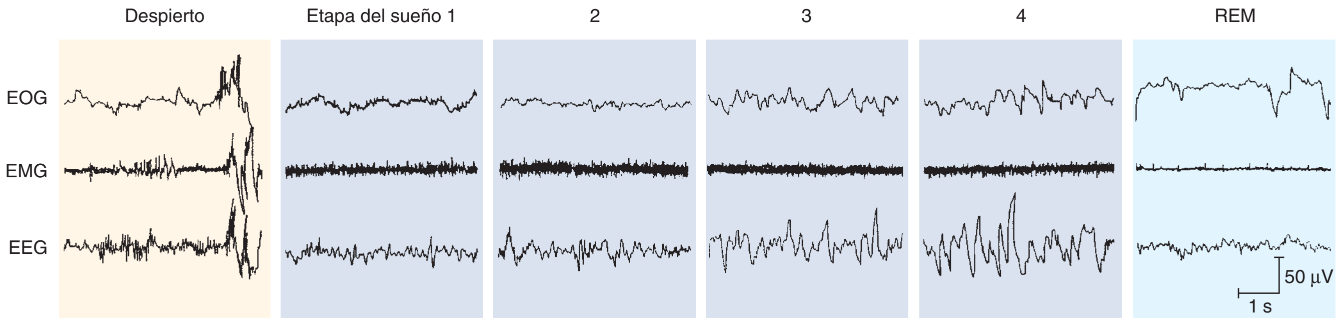


FIGURA 14-7 Electroencefalograma (EEG) y actividad muscular durante varias etapas del ciclo sueño-vigilia. El sueño NREM tiene cuatro etapas. La etapa 1 se caracteriza por disminución ligera en la velocidad del electroencefalograma. La etapa 2 tiene complejos K de gran amplitud y husos. Las etapas 3 y 4 tienen ondas δ lentas de amplitud alta. El sueño REM se caracteriza por dichos movimientos, pérdida del tono muscular y un patrón de actividad de baja amplitud y alta frecuencia. La actividad de mayor voltaje en los trazos de EOG durante las etapas 2 y 3 reflejan la actividad electroencefalográfica de gran amplitud en las áreas prefrontales y sin movimientos oculares. EOG, electrooculograma que registra los movimientos oculares; EMG, electromiograma que registra actividad muscular eléctrica. (Con autorización de Rechtschaffen A, Kales A: *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System and Sleep Stages of Human Subjects.* Los Angeles: University of California Brain Information Service, 1968.)

sueño REM también se llama **sueño paradójico**. No obstante, el sueño no se interrumpe; de hecho, se eleva el umbral para el despertar mediante estímulos sensitivos y estimulación de la formación reticular. Durante el sueño paradójico, hay movimientos oculares rápidos errantes; por esta razón, también se llama sueño REM. Otra característica de este último es la ocurrencia de grandes potenciales fásicos originados en las neuronas colinérgicas de la protuberancia anular, que pasan con rapidez al cuerpo geniculado lateral, y de allí a la corteza occipital. Se llaman **espigas pontogeniculooccipitales** (**PGO**). Durante el sueño REM se reduce mucho el tono de los músculos esqueléticos del cuello.

Cuando se despierta a individuos con características electroencefalográficas de sueño REM, ellos casi siempre refieren que estaban soñando, pero no los sujetos a quienes se despierta del sueño de ondas lentas. Esta observación y otra evidencia indican que el sueño REM y los sueños están muy relacionados.

Las imágenes con tomografía por emisión de positrones (PET) durante el sueño REM muestran aumento de la actividad en el área pontina, la amígdala y el giro anterior del cíngulo, pero disminución de la actividad en la corteza prefrontal y parietal. La actividad en las áreas de asociación visual aumenta, pero se observa un descenso en la corteza visual primaria. Esto es congruente con el aumento en la emoción y la operación de un sistema neural cerrado, separado de las áreas de actividad cerebral relacionadas con el mundo exterior.

DISTRIBUCIÓN DE LAS ETAPAS DEL SUEÑO

En una noche típica de sueño, un adulto joven entra primero en el sueño no REM, pasa por las etapas 1 y 2, y permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Luego el sueño se hace más ligero y sigue un periodo de sueño REM. Este ciclo se repite a intervalos de unos 90 min durante toda la noche (fig. 14-8). Los ciclos son similares, aunque se pasa menos tiempo en las etapas 3 y 4 del sueño y más en el sueño REM conforme se aproxima la mañana. Por tanto, ocurren cuatro a seis periodos de sueño REM cada noche. El sueño REM ocupa 80% del tiempo total de sueño en los recién nacidos prematuros y 50% en los nacidos de término. En consecuencia, la proporción del sueño REM disminuye rápidamente y alcanza un nivel estable en casi 25%, hasta que vuelve a disminuir a 20%, en el anciano. Los niños tienen más tiempo total de sueño y sueño en etapa 4 que los adultos.

IMPORTANCIA DEL SUEÑO

El sueño ha persistido durante la evolución de los mamíferos y aves; por ello es probable que tenga importancia funcional. De hecho, si se despierta a los seres humanos cada vez que presentan sueño REM, y luego se les permite dormir sin interrupción, pasan mucho más tiempo del normal en sueño REM por algunas noches. No parece que la privación relativamente prolongada de sueño REM tenga efectos psicológicos adversos. Las ratas privadas de sueño durante periodos largos, pierden peso a pesar del aumento del consumo calórico y, al final, mueren. Varios estudios indican que el sueño es necesario para mantener el equilibrio metabólico-calórico, el equilibrio térmico y la función inmunitaria.

En animales de experimentación, el sueño es necesario para aprender y consolidar la memoria. Las sesiones de aprendizaje no mejoran el desempeño hasta que ocurre un periodo de sueño de ondas lentas o de ondas lentas más sueño REM. En el Recuadro clínico 14-2 se describen varios trastornos frecuentes del sueño.

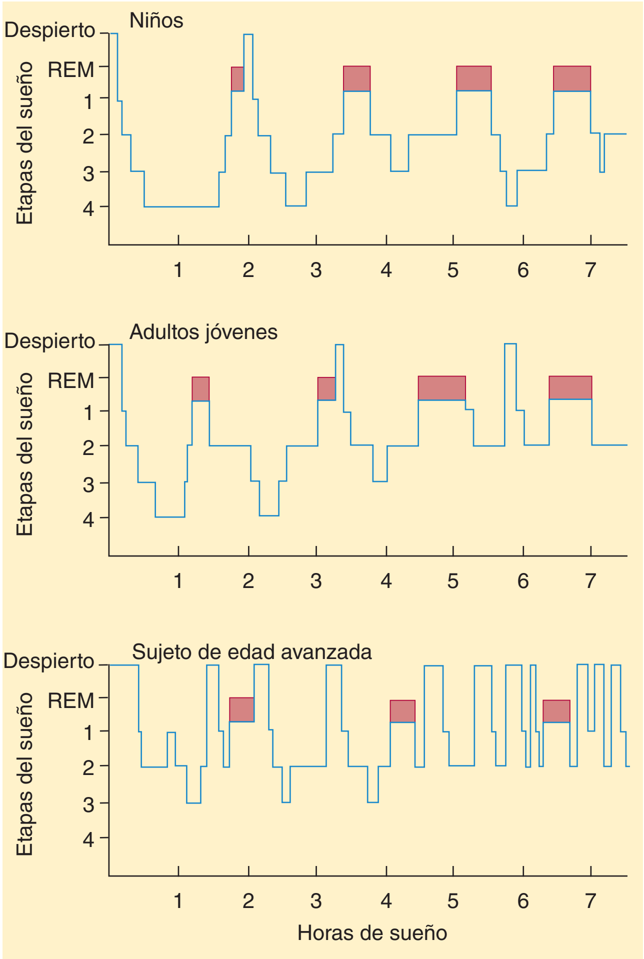


FIGURA 14-8 Ciclos de sueño normal en varias edades. El sueño REM está indicado por las áreas de color más oscuro. En una noche típica de sueño un adulto joven en primer lugar inicia el sueño NREM, pasa por las etapas 1 y 2 y dura 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Después de ellas el sueño deja de ser profundo y aparece un periodo REM; el ciclo anterior se repite a intervalos de unos 90 minutos durante toda la noche. Los ciclos son similares aunque dura menos el sueño de etapas 3 y 4 y dura más el sueño REM en las primeras horas de la mañana. El sueño REM ocupa la mitad del tiempo total de dormir en recién nacidos, proporción que disminuye rápidamente y alcanza un nivel estable a razón de 25%, en promedio, hasta que disminuye aún más en el anciano. (Reproducida con autorización de Kales AM, Kales JD. Sleep disorders. N Engl J Med, 1974;290:487.)

USOS CLÍNICOS DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma es útil para localizar procesos patológicos. Cuando hay una acumulación de líquido sobre una parte de la corteza, quizá se amortigüe la actividad de esta área. Este hecho tal vez ayude a diagnosticar y ubicar trastornos, como hematomas subdurales. Las lesiones en la corteza cerebral originan localmente trastornos transitorios en la actividad encefálica, caracterizados por ondas anormales de alto voltaje que se pueden registrar en el EEG. También puede surgir actividad convulsiva por el incremento en la activación de estímulos de neuronas excitadoras (p. ej., liberación de glutamato), o disminución de la activación de neuronas que son inhibidoras (p. ej., liberación de GABA).

RECUADRO CLÍNICO 14-2

Trastornos del sueño

La **narcolepsia** es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad del cerebro para regular de modo normal los ciclos sueño-vigilia; existe pérdida súbita del tono muscular voluntario (**cataplejía**), una urgencia irresistible ocasional para dormir durante el día y tal vez también haya periodos breves de parálisis total al inicio o al final del sueño. Se caracteriza por inicio súbito del sueño REM, a diferencia del normal que comienza con sueño NREM de ondas lentas. La prevalencia de narcolepsia varía desde 1 en 600 en Japón hasta 1 en 500 000 en Israel; en Estados Unidos, hay un afectado por cada 1 000 personas. La narcolepsia tiene una incidencia familiar muy relacionada con un antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 en el locus HLA-DR2 o HLA-DQW1, lo cual implica una susceptibilidad genética a la narcolepsia. Los complejos HLA son genes interrelacionados que regulan el sistema inmunitario. Los cerebros de personas con narcolepsia, comparados con cerebros de gente sana, a menudo contienen menos neuronas productoras de **hipocretina** (**orexina**) en el hipotálamo. Se cree que el complejo HLA podría aumentar la susceptibilidad a un ataque inmunitario contra estas neuronas, lo cual conduce a su degeneración.

La **apnea obstructiva del sueño (OSA)** es la causa más frecuente de somnolencia diurna por sueño fragmentado por la noche, afecta a cerca de 24% de varones y 9% de las mujeres en edad madura en Estados Unidos. La respiración se interrumpe más de 10 s durante episodios frecuentes de obstrucción de la vía respiratoria superior (sobre todo la faringe) por disminución del tono muscular. La apnea causa despertares breves para restablecer el tono de la vía respiratoria superior. La persona con apnea obstructiva del sueño de manera típica comienza a roncar poco después de quedar dormida. Los ronquidos cada vez son más ruidosos hasta que son interrumpidos por un episodio de apnea, para después recomenzar con un ronquido sonoro y jadeo conforme la persona trata de respirar. La OSA no se acompaña de acortamiento del tiempo total del dormir, pero los individuos con tal tipo de apnea pasan un lapso mucho mayor en el sueño NREM de etapa 1 (de un promedio de 10% del sueño total, a 30 a 50%) y también hay un acortamiento extraordinario en el sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4 del sueño NREM).

La fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño incluye disminución del tono muscular al inicio del sueño y cambio en el impulso respiratorio central.

El **trastorno por movimiento periódico de las extremidades** (**PLMD**) es una extensión rítmica estereotipada del primer dedo del pie con dorsiflexión del tobillo y la rodilla durante el sueño, el cual dura entre 0.5 y 10 s y recurre a intervalos de 20 a 90 s. En realidad, los movimientos varían desde el ligero y continuo del tobillo o los dedos hasta bruscas patadas fuertes y sacudidas de brazos y piernas. Los registros electromiográficos (EMG) muestran brotes de actividad durante las primeras horas del sueño NREM acompañados de signos electroencefalográficos breves de despertar. Tal vez aumente la duración de la etapa 1 del sueño NREM y quizá disminuya la de las etapas 3 y 4 en comparación con testigos de la misma edad. Se informa que el trastorno por movimiento periódico de las extremidades aparece en 5% de las personas entre 30 y 50 años de edad, y aumenta hasta 44% entre los sujetos mayores de 65 años de vida. Este trastorno es similar al **síndrome de las piernas inquietas**, en el cual los individuos tienen una urgencia irresistible de mover las piernas mientras se hallan en reposo durante todo el día.

El **sonambulismo**, la **enuresis nocturna** y los **terrores nocturnos** se conocen como **parasomnias**; éstos son trastornos del sueño relacionados con despertares desde el sueño NREM y en el REM. Los episodios de sonambulismo son más frecuentes en niños en comparación con los adultos, y ocurren sobre todo en varones. Pueden durar varios minutos. Los sonámbulos caminan con los ojos abiertos y evitan obstáculos, pero cuando se les despierta no recuerdan los episodios.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La somnolencia diurna excesiva en sujetos con narcolepsia se trata con estimulantes similares a los anfetamínicos que incluyen **modafinilo, metilfenidato** y **metanfetaminas**. Se utiliza el **hidroxibutirato gamma** (**GHB**, *gamma hydroxybutyrate*) para disminuir la frecuencia de ataques de cataplexia y la incidencia de lapsos de somnolencia diurna. La cataplexia suele tratarse con antidepresivos como **imipramina** y **desipramina**, pero éstos no se han aprobado oficialmente en Estados Unidos por la *US Federal Drug Administration* para tal uso. El tratamiento más común de la OSA es la **presión positiva continua de las vías respiratorias** (**CPAP**, *continuous positive airflow pressure*), sistema que aumenta la presión de las vías respiratorias para evitar su colapso. Con los fármacos por lo común se ha obtenido escaso o nulo beneficio para tratar OSA. Se utilizan para tratar PLMD los fármacos que se emplean para combatir la enfermedad de Parkinson, que son los **agonistas dopamínicos**.

TIPOS DE CONVULSIONES

La **epilepsia** es un trastorno en que surgen las convulsiones espontáneas, repetitivas y que a veces son consecuencia de daño cerebral. Las convulsiones representan actividad neuronal anormal altamente sincronizada. La epilepsia es un síndrome con múltiples causas. En algunas modalidades, se observan los patrones electroencefalográficos característicos durante las crisis convulsivas. Sin embargo, entre estas últimas con frecuencia es difícil demostrar alguna alteración. Las crisis convulsivas se clasifican en **parciales** (**focales**) y **generalizadas**.

Las crisis convulsivas parciales se originan en un grupo pequeño de neuronas y quizá sean resultado de una lesión cefálica, infección cerebral, apoplejía o tumor, pero muchas veces se desconoce la causa. Los síntomas dependen del foco convulsivo. Se dividen en **crisis convulsivas parciales simples** (sin pérdida de la conciencia) y **crisis convulsivas parciales complejas** (con alteración del estado de conciencia). Un ejemplo de una convulsión parcial son las sacudidas localizadas en una mano que progresan a movimientos clónicos de todo el brazo. Casi siempre hay un **aura** que precede al inicio de una crisis convulsiva parcial e incluye sensaciones anómalas. El periodo después de una convulsión hasta que se recupera la función neurológica normal se llama **periodo posictal**.

Las crisis convulsivas generalizadas se relacionan con actividad eléctrica difundida y ésta afecta ambos hemisferios al mismo tiempo. Éstas, además se subdividen en las categorías **convulsivas** y **no convulsivas**, según la presencia de movimientos tónicos o clónicos. Las **crisis convulsivas de ausencia** (antes llamadas crisis convulsivas de pequeño mal) corresponden a una de las presentaciones de crisis convulsivas generalizadas no convulsivas caracterizadas por la pérdida momentánea del estado de conciencia. Se relacionan con dobletes (3/s), cada uno formado por una espiga típica y una onda redondeada, que duran cerca de 10 s (fig. 14-9). No se acompañan de aura ni periodo posictal. Estas espigas y ondas posiblemente son generadas por los conductos de Ca^{2+} de tipo T de bajo umbral en neuronas talámicas.

La crisis convulsiva generalizada más frecuente es la **crisis convulsiva tónico-clónica** (antes llamada convulsión de gran mal). Se presenta con inicio súbito de contracción de los músculos de las extremidades (**fase tónica**) que dura alrededor de 30 s, seguida de una fase clónica con sacudidas simétricas de las extremidades como resultado de la contracción y la relajación alternadas (**fase clónica**); dura 1 a 2 min. Durante la fase tónica, se observa actividad electroencefalográfica rápida. Al momento de cada sacudida clónica hay ondas lentas, cada una precedida por una espiga. Se observan ondas lentas por algún tiempo después de un episodio.

La investigación reciente proporciona información sobre la posible participación de la liberación de glutamato desde los astrocitos en la fisiopatología de la epilepsia. También hay evidencia que apoya la idea de la reorganización de los astrocitos, junto con la generación de dendritas y la formación de nuevas sinapsis, lo cual establece la base estructural para la excitación recurrente del cerebro epiléptico. En el Recuadro clínico 14-3 se presenta información sobre la función de las mutaciones genéticas en algunas modalidades de epilepsia.

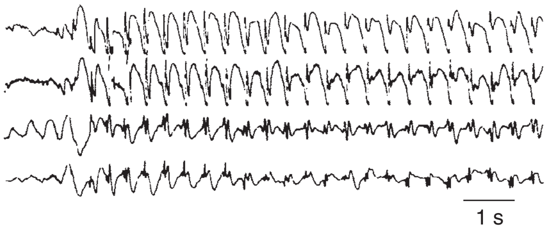


FIGURA 14-9 **Crisis convulsivas de ausencia.** Registro de cuatro derivaciones electroencefalográficas de un niño de seis años de edad que tuvo una de sus "crisis en blanco" durante el registro, en la cual perdió conciencia de su ambiente y parpadeó. Las crisis de ausencia se acompañan de "dobletes" de 3/s y cada una consiste en un perfil típico de actividad en espiga y onda que dura unos 10 s. El tiempo está indicado por la línea de calibración horizontal. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003.)

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES

Sólo 66% de personas que presentan actividad convulsiva mejoran con la farmacoterapia. Algunas reaccionan a intervenciones operatorias (como las que se practican para corregir la epilepsia del lóbulo

RECUADRO CLÍNICO 14-3

Mutaciones genéticas y epilepsia

La epilepsia no tiene tendencias geográficas, raciales, de género o sociales. Puede presentarse a cualquier edad, pero se diagnostica más a menudo en la lactancia, la infancia, la adolescencia y la vejez. Ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los trastornos neurológicos, después de la apoplejía. Según la Organización Mundial de la Salud, se calcula que 50 millones de personas en todo el mundo (8.2 por cada 1 000 individuos) presentan crisis convulsivas epilépticas. La prevalencia en países en vías de desarrollo (como Colombia, Ecuador, India, Liberia, Nigeria, Panamá, República Unida de Tanzania y Venezuela) es mayor de 10 por cada 1 000. Muchas personas afectadas experimentan crisis convulsivas no provocadas, por ninguna razón aparente y sin otras alteraciones neurológicas. Estos casos se denominan **epilepsia idiopática** y se asume que son de origen genético. Las mutaciones en los conductos de potasio, de sodio y de cloro activados por voltaje se han vinculado con algunas modalidades de epilepsia idiopática. Los conductos iónicos mutados causan aumento de la excitabilidad por varios mecanismos patogénicos. En fecha reciente, los científicos identificaron al gen mutado generador del desarrollo de la **epilepsia infantil de ausencia** (**CAE**). Se encontró que varios pacientes con este padecimiento tienen mutaciones en el gen de una subunidad del receptor para ácido aminobutírico γ llamado **GABRB3**. Además, ya se identificaron **mutaciones SCN1A** y **SCN1B** en una modalidad hereditaria de epilepsia llamada **epilepsia generalizada con episodios febriles**. SCN1A y SCN1B son genes de la subunidad del conducto para sodio que poseen expresión amplia en el sistema nervioso. Se sospecha la presencia de mutaciones SCN1A en varias modalidades de epilepsia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se conocen tres mecanismos generales de acción de los anticonvulsivos nuevos y los antiguos: incrementar la neurotransmisión inhibidora (aumentar la liberación de GABA); disminuir la neurotransmisión excitadora (aminorar la liberación de ácido glutámico), o alterar la conductancia iónica. La **gabapentina** es un análogo del GABA que actúa al disminuir la entrada de calcio en las neuronas y con ello disminuir la liberación de ácido glutámico; se utiliza para tratar convulsiones generalizadas. El **topiramato** antagoniza los conductos de sodio regulados por voltaje, vinculados con los receptores de glutamato, y potencia el efecto inhibidor del GABA; también se utiliza para tratar las convulsiones generalizadas. La **etosuximida** aminora las corrientes de calcio de tipo T de bajo umbral en las neuronas talámicas, por lo que es en particular eficaz en el tratamiento de las crisis de ausencia. El **ácido valproico** y el **difenilhidantoinato** bloquean las descargas de alta frecuencia de neuronas al actuar en los conductos de Na^+ regulados por voltaje para disminuir la liberación de glutamato.

temporal), en tanto que otras mejoran con la estimulación del nervio neumogástrico (p. ej., quienes presentan convulsiones parciales). Antes del decenio de 1990 los fármacos que se utilizaban con mayor frecuencia para tratar convulsiones (**anticonvulsivos**) incluían difenilhidantoinato, valproato y barbitúricos. Ahora se dispone de medicamentos nuevos, pero como ocurre con los más antiguos, son paliativos y no curativos. El Recuadro clínico 14-3 señala los mecanismos de acción de algunos anticonvulsivos.

RITMOS CIRCADIANOS Y CICLO SUEÑO-VIGILIA

RITMOS CIRCADIANOS

La mayor parte, si no es que todas, de las células de plantas y animales tiene fluctuaciones rítmicas en su función con un ciclo circadiano. En situaciones normales se encauzan, o sea, se sincronizan con el ciclo día-noche del entorno. Si no lo hacen, se desfasan cada vez más del ciclo luz-oscuridad porque sus ciclos son mayores o menores de 24 h. En la mayor parte de los casos, el proceso de encauzamiento depende de los **núcleos supraquiasmáticos** (**SCN**) situados a ambos lados por arriba del quiasma óptico (fig. 14-10). Estos núcleos reciben información sobre el ciclo luz-oscuridad por una vía neural especial, las **fibras retinohipotalámicas**. Las eferentes de los núcleos supraquiasmáticos emiten señales neurales y humorales, las cuales encauzan gran variedad de ritmos circadianos bien conocidos, incluido el ciclo de sueño-vigilia y la secreción de la hormona pineal melatonina.

La evidencia sugiere que los núcleos supraquiasmáticos tienen dos picos de actividad circadiana. Tal vez esto se relacione con la observación de que la exposición a la luz brillante puede avanzar, retrasar o no tener efecto en el ciclo sueño-vigilia de los seres humanos según la hora del día en que se experimente. Durante el tiempo diurno usual, aquélla no genera efecto, pero justo después de oscurecer, retrasa el inicio del periodo de sueño y, antes del amanecer, acelera el inicio del siguiente periodo de sueño. Las inyecciones de melatonina producen efectos similares. En animales de experimentación, la exposición a la luz activa genes inmediatos-tempranos en los núcleos supraquiasmáticos, pero sólo en periodos del ciclo circadiano cuando la luz es capaz de influir en el encauzamiento. La estimulación durante el día es ineficaz. En el **Recuadro clínico 14-4** se describen los trastornos del ritmo circadiano que alteran el estado de sueño y vigilia.

MECANISMOS NEUROQUÍMICOS QUE FOMENTAN EL SUEÑO Y EL DESPERTAR

Las transiciones entre el sueño y la vigilia manifiestan un ritmo circadiano que perdura en promedio 6 a 8 h de sueño y 16-18 h de vigilia. Los núcleos del tronco encefálico y el hipotálamo son cruciales para las transiciones entre dichos estados de conciencia. Un estudio clásico de Moruzzi y Magoun en 1949, mostró que la estimulación

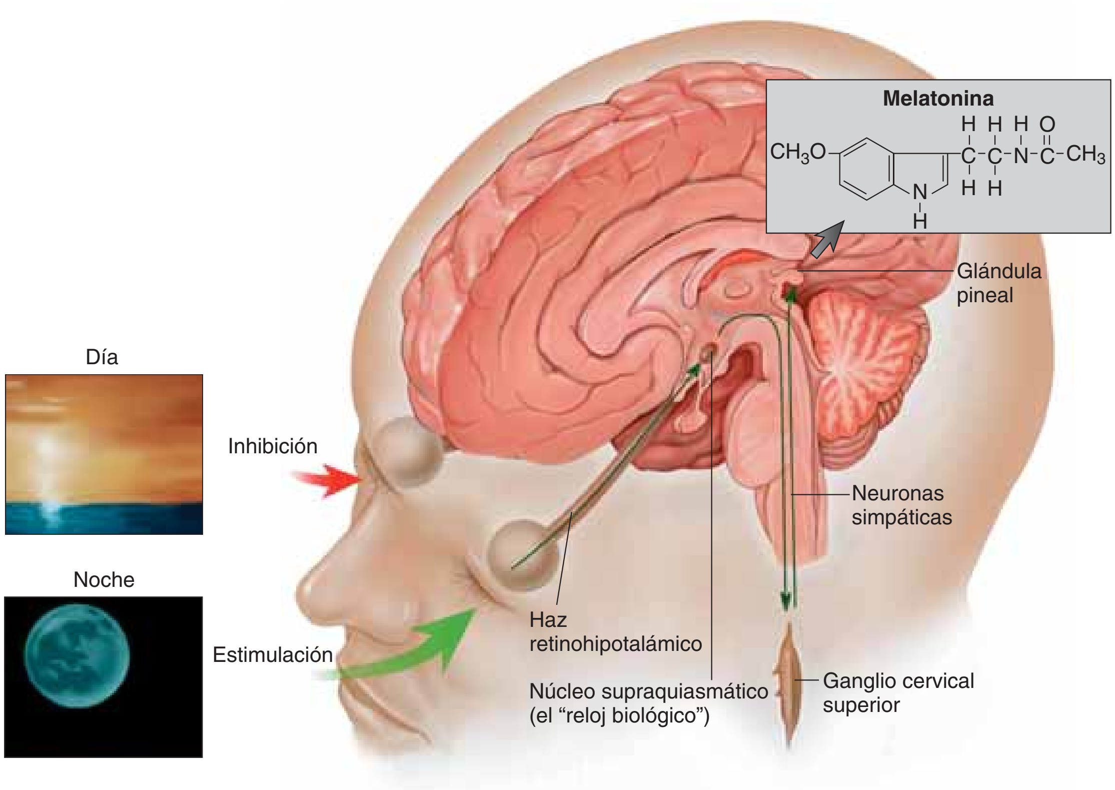


FIGURA 14-10 Secreción de melatonina. Las fibras retinohipotalámicas establecen sinapsis en los núcleos supraquiasmáticos (SCN) y hay conexiones desde estos últimos a las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal, las cuales se proyectan al ganglio cervical superior. Las neuronas posganglionares se proyectan desde este ganglio a la glándula pineal que secreta melatonina. La actividad cíclica de los núcleos supraquiasmáticos establece un ritmo circadiano para la liberación de melatonina. Este ritmo está acoplado con los ciclos de luz-oscuridad mediante las neuronas de la retina. (Tomada de Fox SI: *Human Physiology*. McGraw-Hill, 2008.)

RECUADRO CLÍNICO 14-4

Insomnio y perturbaciones del ritmo circadiano, propias del estado de sueño-vigilia

El **insomnio** se define como la dificultad para conciliar el sueño, perpetuarlo o para los dos fines, varias veces por semana. En promedio, 30% de los adultos señalan tener episodios de insomnio, y más de la mitad de sujetos de 65 años o mayores tienen problemas con el dormir. Las personas con episodios persistentes de insomnio tienen mayor predisposición a sufrir accidentes. Su experiencia laboral disminuye y la calidad de vida en forma global es más insatisfactoria. Junto con el insomnio suele aparecer la **depresión**, y los dos cuadros muestran anomalías de la regulación por parte del **factor liberador de corticotropina**.

Se conocen dos grandes tipos del trastorno del dormir que se acompañan de perturbación del ritmo circadiano; son los **trastornos transitorios** (como el desfase horario, las alteraciones del ciclo de sueño por cambios en los turnos de trabajo y enfermedades) y los **trastornos crónicos** (**síndrome de retraso o avance de la fase del dormir**). Las personas con el síndrome de fase retrasada del sueño tienen incapacidad para dormirse en las noches y despertarse por la mañana. Sin embargo, el tiempo total del dormir es normal. Los individuos con el síndrome de fase avanzada siempre se quedan dormidos en las primeras horas de la noche y se despiertan en las primeras horas de la mañana; tal situación se observa más bien en los ancianos e individuos con depresión.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **fototerapia** es eficaz para tratar a personas con perturbaciones en sus ciclos circadianos. Se puede utilizar la **melatonina** para combatir el desfase horario y el insomnio en ancianos. El **ramelteon** es un agonista del receptor melatonínico MT_1 y MT_2 que es más eficaz que la melatonina para combatir el insomnio**.** El **zolpidem** es un ejemplo de sedante-hipnótico que lentifica la actividad cerebral para inducir el comienzo del sueño. Además de tratar la somnolencia diurna en la narcolepsia, se ha utilizado el modafinilo con buenos resultados en el tratamiento de la somnolencia diurna causada por cambios en los turnos laborales y tal vez para combatir el síndrome del trastorno tardío del sueño.

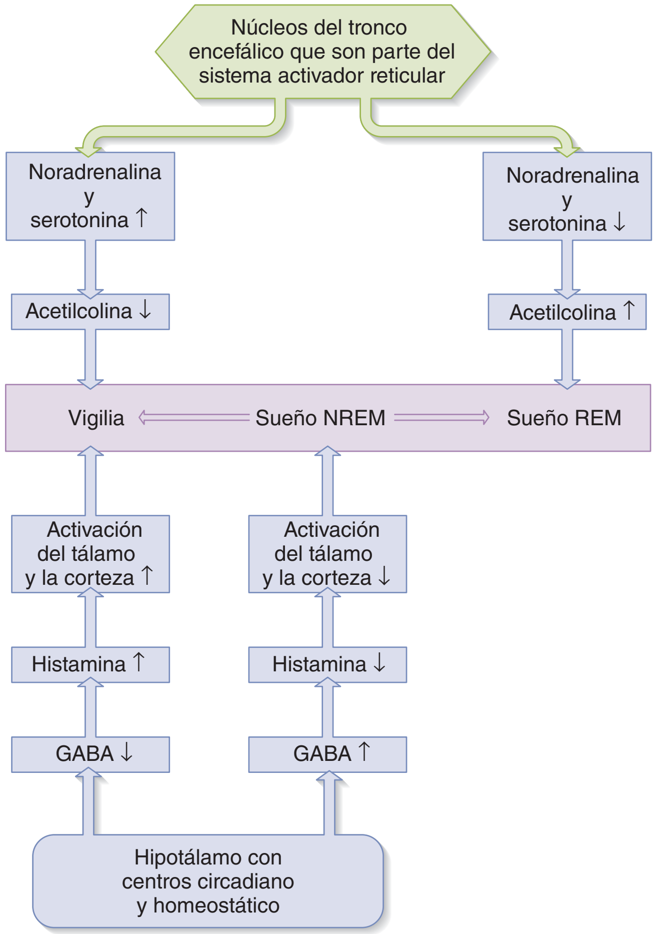

Núcleos del tronco encefálico que son parte del sistema activador reticular
Noradrenalina y serotonina ↑
Noradrenalina y serotonina ↓
Acetilcolina ↓
Acetilcolina ↑
Vigilia
Sueño NREM
Sueño REM
Activación del tálamo y la corteza ↑
Activación del tálamo y la corteza ↓
Histamina ↑
Histamina ↓
GABA ↓
GABA ↑
Hipotálamo con centros circadiano y homeostático

FIGURA 14-11 Un modelo de la forma en que pueden influir la actividad alternante del tronco encefálico y las neuronas hipotalámicas en los distintos estados de conciencia. En el modelo presente, están en extremos contrarios el estado de vigilia y el sueño REM. Cuando predomina la actividad de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina (*locus coeruleus* y núcleos del rafe) disminuye el nivel de actividad en las neuronas que contienen acetilcolina en la formación reticular protuberancial, lo cual origina despertamiento. La situación contraria de tal perfil ocasiona sueño REM. Un equilibrio todavía más uniforme en la actividad de los grupos de neuronas se acompaña del sueño NREM. El aumento en el nivel del GABA y la disminución en el de histamina inducen el sueño NREM al desactivar el tálamo y la corteza. El sujeto recupera el estado de alerta cuando disminuye el GABA y se libera histamina. (Tomada con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

de alta frecuencia en la formación reticular del mesencéfalo (sistema activador reticular) produce la respuesta de alerta en el electroencefalograma y despierta al animal dormido. El daño en esa área causa un estado comatoso. La estimulación eléctrica de la parte posterior del hipotálamo también induce un despertar similar al causado con estimulación del mesencéfalo, mientras la estimulación eléctrica de la parte anterior del hipotálamo y la región adyacente basal del prosencéfalo induce el sueño.

Como se describió antes, el sistema activador reticular del tronco encefálico está compuesto por varios grupos de neuronas liberadoras de noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Los sitios y las amplias proyecciones de dichas poblaciones neuronales se incluyen en la figura 7-2. En el caso de neuronas prosencefálicas que intervienen en el control de los ciclos de sueño-vigilia las **neuronas preópticas** en el hipotálamo liberan **GABA** y las **neuronas hipotalámicas posteriores** liberan **histamina**. También las neuronas hipotalámicas producen **orexina**, que al parecer es importante para generar los cambios entre el sueño y la vigilia.

Una teoría basada en las transiciones del sueño a la vigilia involucra la alternancia de la actividad recíproca de distintos grupos de neuronas del sistema activador reticular. En este modelo (fig. 14-11), la vigilia y el sueño REM se encuentran en extremos opuestos. Cuando domina la actividad de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina (*locus coeruleus* y núcleos del rafe), hay menor nivel de actividad en las neuronas que contienen acetilcolina en la formación reticular pontina. Este patrón de acción contribuye a la aparición del estado de vigilia. Lo inverso a este patrón conduce al sueño REM. Cuando hay un equilibrio más uniforme en la actividad de las neuronas aminérgicas y colinérgicas, se presenta el sueño sin REM. La orexina liberada por las neuronas hipotalámicas pueden regular los cambios de actividad de las neuronas mencionadas del tronco encefálico.

Además, el aumento en la liberación de ácido aminobutírico γ y la disminución en la liberación de histamina incrementan la probabilidad de sueño sin REM por desactivación del tálamo y la corteza. La vigilia se produce cuando se reduce la liberación de ácido aminobutírico γ y aumenta la de histamina.

MELATONINA Y ESTADO DE SUEÑO-VIGILIA

Además de los mecanismos neuroquímicos descritos antes, que fomentan los cambios en el estado sueño-vigilia, la descarga de **melatonina** de la **glándula pineal**, cuya vascularización es abundante, participa en los mecanismos del sueño **(fig. 14-12)**. Dicha glándula surge del techo del tercer ventrículo en el diencéfalo y está encapsulada por las meninges. El estroma pineal contiene células gliales y pinealocitos con las características indicadoras de función secretora. Como otras glándulas endocrinas, posee capilares fenestrados muy permeables. En lactantes, la glándula pineal es grande y las células tienden a hallarse dispuestas en alveolos. Su involución inicia antes de la pubertad y empiezan a aparecer pequeñas concreciones de fosfato y carbonato de calcio (**arena pineal**) en el tejido. Como las concreciones son opacas, la glándula pineal a menudo es visible en las radiografías craneales de los adultos. El desplazamiento de esta glándula calcificada de su posición normal indica la presencia de alguna lesión que ocupa espacio, como un tumor cerebral.

La melatonina y las enzimas que la sintetizan a partir de serotonina por *N*-acetilación y *O*-metilación, se encuentran en los pinealocitos de la glándula, los cuales descargan la hormona en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (fig. 14-12). Se han detectado dos receptores de melatonina (MT_1 y MT_2) en neuronas del SNC; ambos son receptores acoplados a la proteína G y receptores MT_1 que inhiben la adenilil ciclasa y causan somnolencia. Los receptores MT_2 estimulan la hidrólisis de fosfoinosítida y pueden intervenir en la sincronización del ciclo luz-oscuridad.

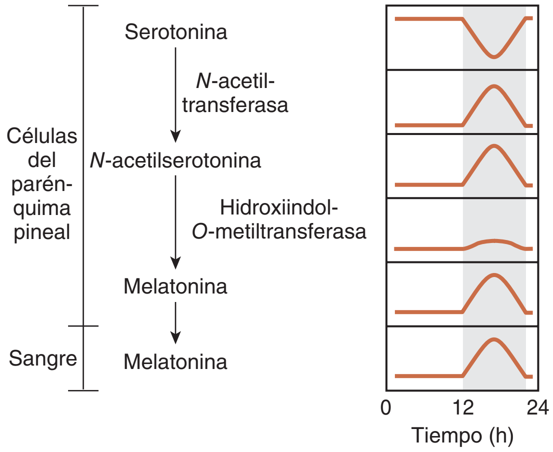


FIGURA 14-12 Ritmos diurnos de los compuestos implicados en la síntesis de melatonina en la glándula pineal. La melatonina y las enzimas encargadas de su síntesis a partir de serotonina, se encuentran en los pinealocitos; la melatonina se secreta a la corriente sanguínea. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad (área sombreada) y se mantienen bajas durante el periodo de luz.

Tal vez el cambio diurno en la secreción de melatonina funcione como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo luz-oscuridad del ambiente. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad del día y se conserva en valores bajos durante las horas iluminadas del día (fig. 14-12). Esta variación diurna en la secreción se produce gracias a la noradrenalina secretada por los nervios simpáticos posganglionares, los cuales inervan la glándula pineal (fig. 14-10). La noradrenalina actúa sobre todo mediante los receptores adrenérgicos β para aumentar el cAMP intracelular, el cual origina un aumento marcado en la actividad de la *N*-acetiltransferasa. Esto aumenta la síntesis y la secreción de la melatonina. La melatonina circulante se metaboliza pronto en el hígado por 6-hidroxilación seguida de conjugación y más de 90% de la melatonina aparecida en la orina, está en forma de conjugados 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina. Se desconoce la vía por la cual el cerebro metaboliza la melatonina, pero tal vez involucre la división del núcleo indol.

La descarga de los nervios simpáticos a la glándula pineal está encausada por el ciclo luz-oscuridad en el ambiente a través de las fibras nerviosas retinohipotalámicas que van a los núcleos supraquiasmáticos. Desde el hipotálamo, las vías descendentes convergen en las neuronas simpáticas preganglionares, las cuales a su vez inervan al ganglio cervical superior, el sitio de origen de las neuronas posganglionares en la glándula pineal.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los principales ritmos en el electroencefalograma son las oscilaciones α (8 a 13 Hz), β (13 a 30 Hz), θ (4 a 7 Hz), δ (0.5 a 4 Hz) y γ (30 a 80 Hz).
- El electroencefalograma tiene cierto valor para localizar procesos patológicos y es útil en la caracterización de distintos tipos de convulsiones.
- Durante todo el sueño sin REM, hay alguna actividad del músculo esquelético. Es posible observar un ritmo θ durante la etapa 1 del sueño. La etapa 2 está marcada por la aparición de husos del sueño y complejos K ocasionales. En la etapa 3, domina el ritmo δ. La disminución máxima de la velocidad surge en la etapa 4 con las ondas lentas. El sueño REM se caracteriza por actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y alta frecuencia, además de movimientos oculares errantes rápidos.
- Un adulto típico casi siempre pasa por las etapas 1 y 2, y luego permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Después el sueño se hace más ligero y aparece un periodo de sueño REM. Este ciclo se repite a intervalos de 90 min durante toda la noche. El sueño REM ocupa 50% del tiempo total de sueño en los recién nacidos a término; esta proporción disminuye con rapidez y se estabiliza en cerca de 25% hasta reducirse más en la vejez.
- Tal vez las transiciones de sueño a vigilia impliquen actividad recíproca alternante de distintos grupos de neuronas del sistema activador reticular. Cuando domina la acción de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina, disminuye la actividad de las que contienen acetilcolina, lo cual conduce a la aparición de la

vigilia. El patrón inverso lleva al sueño REM. Además, la vigilia disminuye la liberación de ácido aminobutírico γ y aumenta la de histamina.

- El encauzamiento de procesos biológicos con el ciclo de luz-oscuridad está regulado por los núcleos supraquiasmáticos.
- El cambio diurno en la secreción de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal podría funcionar como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo de luz-oscuridad, incluido el ciclo de sueño y vigilia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En un adulto alerta y saludable, sentado con los ojos cerrados, el ritmo electroencefalográfico dominante observado con los electrodos sobre los lóbulos occipitales es
   A) δ (0.5 a 4 Hz).
   B) θ (4 a 7 Hz).
   C) α (8 a 13 Hz).
   D) β (18 a 30 Hz).
   E) actividad rápida, irregular, de bajo voltaje.
2. Varón de 35 años que permaneció la noche en una clínica del sueño para establecer si tenía apnea del sueño obstructiva. Los estudios indicaron que el sueño NREM comprendió cerca de 30% de su tiempo total del dormir. De los siguientes patrones de cambios en los neurotransmisores o neuromoduladores centrales: ¿cuáles están vinculados con la transición de NREM al estado de vigilia?
   A) Disminución en los niveles de noradrenalina, incremento en los de serotonina, aumento en los de acetilcolina, disminución en los de histamina y disminución en los de GABA.
   B) Disminución en los niveles de noradrenalina e histamina; aumento en los de serotonina, acetilcolina y en los de GABA.
   C) Disminución de las concentraciones de noradrenalina, serotonina y acetilcolina; aumento en los de histamina y en los de GABA.
   D) Incremento en los niveles de noradrenalina, serotonina e histamina; disminución en los de acetilcolina y en los de GABA.
   E) Se observa aumento en los niveles de noradrenalina e histamina; disminución en los de serotonina, acetilcolina y en los de GABA.
3. Un ritmo γ (30 a 80 Hz)
   A) es característico de actividad convulsiva.
   B) se observa en un individuo despierto, pero no enfocado en algo.
   C) puede ser un mecanismo para vincular la información sensitiva en una sola percepción y acción.
   D) es independiente de los circuitos talamocorticales.
   E) se genera en el hipocampo.
4. Una mujer de 67 años de edad en los últimos meses presentó dificultad para conciliar el sueño, conservarlo o ambos fenómenos, varias veces por semana. Un amigo le sugirió que ingiriera melatonina para regular sus ciclos de sueño-vigilia. Muy probablemente la secreción de melatonina no aumenta a causa de:
   A) estimulación de los ganglios cervicales superiores.
   B) goteo intravenoso de triptófano.
   C) goteo intravenoso de adrenalina.
   D) estimulación de nervio óptico.
   E) inducción de la hidroxiindol-*O*-metiltransferasa de la glándula pineal.
5. Se diagnosticó a un niño de 10 años de edad con epilepsia con crisis de ausencia en la infancia. En su EEG se advirtieron descargas sincrónicas bilaterales, simétricas de 3 Hz de espigas y ondas. Las crisis de ausencia:
   A) constituyen una forma de actividad convulsiva generalizada sin convulsiones que se acompaña de inconsciencia momentánea.
   B) son una forma de las convulsiones parciales complejas que se acompañan de pérdida momentánea del estado de consciencia.
   C) son una forma de epilepsia generalizada no convulsiva sin pérdida del estado de conciencia.
   D) son una forma de convulsiones parciales simples sin pérdida del estado de conciencia.
   E) son una forma de actividad convulsiva generalizada que se acompaña de pérdida momentánea del estado de conciencia.
6. Un profesor de 57 años en la escuela de medicina presentó innumerables episodios de pérdida súbita del tono muscular y una urgencia irresistible para dormir a la mitad de la tarde. Se diagnosticó con narcolepsia, que se caracteriza por:
   A) sueño NREM de comienzo repentino.
   B) incidencia familiar que se acompaña del antígeno de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.
   C) depender de la presencia de un número excesivo de neuronas traductoras de orexina en el hipotálamo.
   D) tratarse de manera eficaz a veces con agonistas del receptor dopamínico.
   E) ser causa más frecuente de somnolencia diurna.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Blackman S: *Consciousness: An Introduction.* Oxford University Press, 2004.

Feely M: Drug treatment of epilepsy. British Med J 1999;318:106.

McCormick DA, Contreras D: Of the cellular and network bases of epileptic seizures. Annu Rev Physiol 2001;63:815.

Merica H, Fortune RD: State transitions between wake and sleep, and within the ultradian cycle, with focus on the link to neuronal activity. Sleep Med Rev 2004;8:473.

Oberheim NA, Tian GF, Han X, et al: Loss of astrocytic domain organization in the epileptic brain. J Neurosci 2008;28:3264.

Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nature Rev Neurosci 2007;8:171.

Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scrammell TE: Sleep state switching. Neuron 2010;68:1023.

Shaw JC (editor): *The Brain's Alpha Rhythms and the Mind*. Elsevier, 2003.

Siegel JM: Narcolepsy. Sci Am 2000;282:76.

Stafstrom CE: Epilepsy: A review of selected clinical syndromes and advances in basic science. J Cereb Blood Flow Metab 2006;26:983.

Steinlein O: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat Rev Neurosci 2004;5:400.

Steriade M, McCarley RW: *Brain Stem Control of Wakefulness and Sleep.* Plenum, 1990.

Steriade M, Paré D: *Gating in Cerebral Networks.* Cambridge University Press, 2007.

Thorpy M (editor): *Handbook of Sleep Disorders.* Marcel Dekker, 1990

CAPÍTULO

15

Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos de memoria.
- Identificar las partes del cerebro que intervienen en el procesamiento y almacenamiento de la memoria.
- Definir: plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (LTP), depresión a largo plazo (LTD), habituación y sensibilización, y sus funciones en el aprendizaje y la memoria.
- Describir las anomalías de la estructura y la función del cerebro, observadas en la enfermedad de Alzheimer.
- Definir los términos: hemisferio categórico y representacional, así como resumir las diferencias entre ambas estructuras.
- Señalar las diferencias entre afasia fluida y no fluida, y explicar cada tipo con base en su fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la amplia disponibilidad de técnicas, como **tomografía por emisión de positrones** (PET); **imágenes por resonancia magnética funcional** (fMRI), **tomografía computarizada** (CT) y otras más han revolucionado los conocimientos de la función cerebral de los seres humanos. La tomografía por emisión de positrones suele utilizarse para medir el metabolismo local de la glucosa, que es proporcional a la actividad nerviosa, y las imágenes por resonancia magnética funcional son útiles para medir las cantidades de sangre oxigenada presentes en un punto particular. Dichas técnicas permiten conocer el nivel de actividad de diversas zonas cerebrales en personas sanas y totalmente intactas, y en aquellas con enfermedades o lesiones cerebrales diversas (Recuadro clínico 15-1). Se han utilizado para estudiar no sólo las respuestas simples sino también aspectos complejos de funciones como aprendizaje, memoria y percepción. Cuando la persona escucha, mira, habla y genera o emite palabras se activan zonas distintas de la corteza. En la figura 15-1 se muestran ejemplos del uso de métodos imagenológicos para comparar las funciones de la corteza cerebral cuando un varón busca generar palabras en comparación con lo que hace una mujer.

Otras técnicas gracias a las cuales se han obtenido datos de la función cortical comprenden estimulación de la corteza cerebral “expuesta” en las personas despiertas sujetas a técnicas neuroquirúrgicas y, en algunos casos, a investigaciones con electrodos implantados por largo tiempo. También se ha obtenido información útil de estudios de laboratorio en primates.
Sin embargo, además de las dificultades de comunicación entre las especies, el cerebro de un mono rhesus tiene sólo la cuarta parte del tamaño del cerebro del chimpancé, el primate más cercano filológicamente al ser humano, y el cerebro de este último animal, a su vez, sólo tiene la cuarta parte del tamaño del correspondiente al humano.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Una característica de los animales, en particular de los seres humanos, es su habilidad para modificar su comportamiento con base en la experiencia. El **aprendizaje** es la obtención de la información que permite tal aptitud; la **memoria** es la retención y el almacenamiento de tales datos. Ambos están íntimamente relacionados, por lo que se les expone juntos en este capítulo.

FORMAS DE MEMORIA

Desde el punto de vista psicológico, la memoria se ha dividido de modo adecuado en explícita e implícita (fig. 15-2). La **explícita** o **declarativa** está vinculada con la conciencia, o al menos con la percepción consciente y depende del **hipocampo**, así como de otras partes de los **lóbulos temporales mediales** del cerebro para su retención. En el Recuadro clínico 15-2 se describe cómo el seguimiento de una persona con daño

RECUADRO CLÍNICO 15-1

Lesión cerebral traumática

La **lesión cerebral traumática** (**TBI**, *traumatic brain injury*) se define como el daño no degenerativo ni congénito del cerebro, por la acción de una fuerza mecánica excesiva o una lesión penetrante en el cráneo y el encéfalo. Puede ocasionar deficiencias permanentes o temporales de las funciones cognitiva, física, emocional y conductual y también causar disminución del conocimiento o alteraciones del mismo. La TBI es una de las causas principales de muerte o discapacidad, a nivel mundial. Según los *Centers for Diseases Control* en Estados Unidos, cada año, al menos 1.5 millones de personas sufren TBI. Es el problema más frecuente que aparece en niños menores de cuatro años, en adolescentes de 15 a 19 años y en adultos mayores de 65 años. En todos los grupos de edad la incidencia de TBI, en promedio, es dos veces mayor en varones, que en mujeres. En casi 75% de los casos se considera que la TBI es poco intensa y se manifiesta como conmoción. Los adultos con TBI grave que reciben tratamiento tienen un índice de mortalidad de 30%, en promedio; pero casi la mitad recupera gran parte de sus funciones (tal vez todas) con el tratamiento. Las causas principales de TBI incluyen caídas, accidentes en vehículos motorizados, ser golpeado por un objeto y también agresiones. En algunos casos, zonas muy distantes del sitio real de lesión también comienzan a presentar disfunción, cuadro llamado **diasquisis**. La TBI suele dividirse en fases primaria y secundaria. La lesión primaria es la causada por una fuerza mecánica (como la fractura del cráneo y contusiones superficiales) o la aceleración-desaceleración causada por movimiento incontrolable de la cabeza, lo cual origina tensiones de cizallamiento, de tipo tensil y compresivas. Tales lesiones pueden ocasionar **hematoma intracraneal** (epidural, subdural o subaracnoideo) y **daño axónico difuso**. La lesión secundaria suele constituir una respuesta tardía y puede provenir de la deficiencia de la corriente sanguínea cerebral, lo cual a veces culmina en muerte celular. El sistema más común utilizado para definir la gravedad de TBI es la **Escala del Coma de Glasgow** con la que se valoran las respuestas motoras y verbales, así como la abertura de párpados, para valorar los niveles de conciencia y función neurológica después de una lesión. Entre las manifestaciones de TBI poco intensa están cefalea, confusión, mareos, visión borrosa, acúfenos, disgeusia, fatiga, alteraciones del sueño, cambios del estado de ánimo y problemas con la memoria, la concentración o la ideación. Las personas con TBI moderada o grave tienen los síntomas anteriores y además presentan vómito o náusea, convulsiones o crisis similares, imposibilidad de que el sujeto recupere el conocimiento, pupilas fijas y midriáticas, balbuceo al hablar, debilidad de extremidades, incoordinación y mayor confusión, inquietud o agitación. En los casos más graves de TBI la persona afectada puede entrar en un **estado vegetativo permanente**.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El avance en la tecnología imagenológica de cerebro ha mejorado la capacidad del personal médico para diagnosticar y valorar la magnitud del daño cerebral. Es poco lo que se puede hacer para revertir dicho daño, por lo que el tratamiento inicial se orienta a estabilizar el estado general del paciente y evitar mayor daño (secundario); después de esta fase, inicia la de rehabilitación que incluye fisioterapia, terapia ocupacional y terapia foniátrica (habla/lenguaje). La recuperación de la función cerebral puede depender de algunos factores: regiones que mostraron supresión pero no daño pueden recuperar su función, la renovación y la redundancia axónicas permiten que otras áreas del cerebro se encarguen de las funciones que se perdieron por la lesión, y también la sustitución conductual al aprender nuevas estrategias para compensar los déficit.

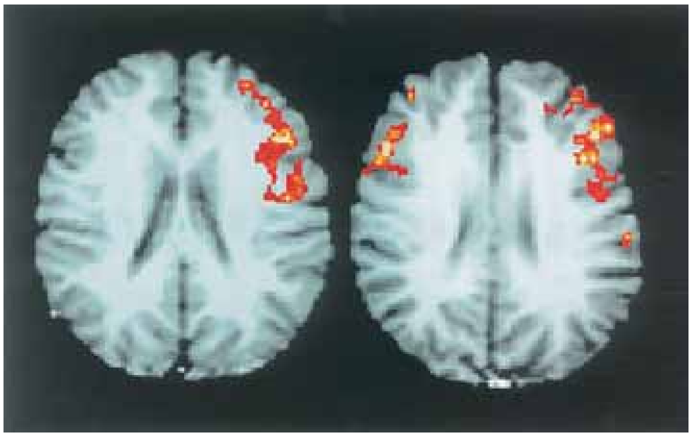


FIGURA 15-1 Comparación de las imágenes de áreas activas del cerebro en un varón (*izquierda*) y en una mujer (*derecha*) durante una actividad basada en el habla. Las mujeres utilizan ambos hemisferios cerebrales en tanto que los varones sólo utilizan uno. La diferencia en cuestión puede reflejar estrategias diversas utilizadas en el "procesamiento" del lenguaje. (Con autorización de Shaywitz et al. 1995. NMR Research/Yale Medical School.)

cerebral permitió conocer la participación del lóbulo temporal en la memoria declarativa. La **memoria implícita** o **no declarativa** no incluye la participación de la conciencia y su retención o conservación casi nunca comprende el procesamiento en el hipocampo.

La memoria explícita comprende los conocimientos fácticos de personas, sitios y cosas. Se le divide en **memoria semántica** respecto a hechos (como serían palabras, reglas y lenguaje), y **memoria episódica** para eventos. La memoria explícita necesaria inicialmente para actividades, como montar en bicicleta, puede transformarse en implícita una vez que la persona aprendió cabalmente la tarea.

La memoria implícita es importante para la capacitación de habilidades perceptuales o motoras reflejas. La **preparación sensible** es la facilitación de la identificación de palabras u objetos por haber estado en contacto con ellos y depende de zonas como la **neocorteza**. Un ejemplo de la preparación es la mejoría en recordar una palabra cuando se presentan al sujeto sólo las primeras letras. La **memoria funcional** incluye capacidades y hábitos adquiridos que se vuelven inconscientes y automáticos; dicho tipo de memoria tiene su asiento en el **núcleo estriado**. El **aprendizaje por asociación** se basa en el **condicionamiento clásico** y **operativo** que la persona aprende para percibir la

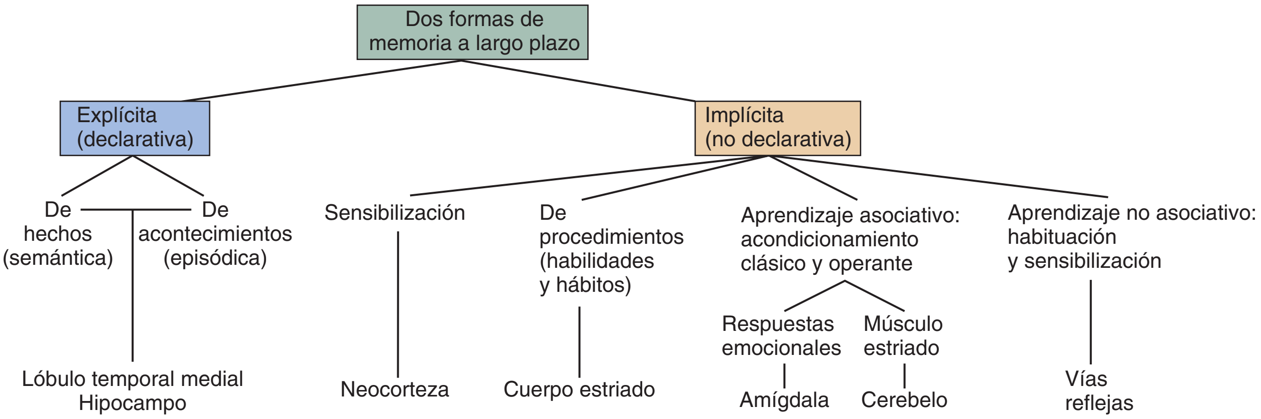

Dos formas de memoria a largo plazo
Explícita (declarativa)
Implícita (no declarativa)
De hechos (semántica)
De acontecimientos (episódica)
Lóbulo temporal medial
Hipocampo
Sensibilización
Neocorteza
De procedimientos (habilidades y hábitos)
Cuerpo estriado
Aprendizaje asociativo: acondicionamiento clásico y operante
Respuestas emocionales
Amígdala
Músculo estriado
Cerebelo
Aprendizaje no asociativo: habituación y sensibilización
Vías reflejas

FIGURA 15-2 **Formas de la memoria.** La memoria explícita o declarativa es propia del estado consciente o de conocimiento y depende del hipocampo y otras zonas de los lóbulos temporales mediales del cerebro, para su retención y conservación. Corresponde al conocimiento de hechos respecto a personas, sitios y cosas. La memoria implícita (no declarativa) no necesita de la conciencia o percepción y no abarca el procesamiento en el hipocampo. Es importante para el aprendizaje de capacidades motoras o perceptuales reflejas. (Modificada con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

RECUADRO CLÍNICO 15-2

El caso de HM: intentos por definir un vínculo entre la función cerebral y la memoria

HM es un sujeto anónimo que después de sufrir un accidente ciclístico a los nueve años de edad comenzó a padecer crisis convulsivas bilaterales del lóbulo temporal. Muchos científicos estudiaron al paciente y ello hizo posible mejorar los conocimientos del vínculo entre el **lóbulo temporal** y la **memoria declarativa**. Durante muchos años, el sujeto mostró crisis convulsivas parciales y a los 16 años de edad comenzó a manifestar crisis convulsivas tónico-clónicas. En 1953, con 27 años de vida, fue objeto de extirpación lateral de las amígdalas, porciones grandes de la formación hipocámpica y zonas del área de asociación de la corteza temporal. Después de la operación, hubo un mayor control de las crisis convulsivas, pero la extirpación de los lóbulos temporales ocasionó déficit devastadores de la memoria. El paciente conservó la **memoria a largo plazo** de acontecimientos que habían sucedido antes de la operación, pero mostró **amnesia anterógrada**. Quedó intacta su **memoria a corto plazo**, aunque fue incapaz de incorporar nuevos acontecimientos a la memoria a largo plazo. Su memoria de procedimientos era normal y pudo aprender nuevos acertijos y tareas motoras. Su caso fue el primero en llamar la atención hacia la función crítica de los lóbulos temporales en la formación de la memoria declarativa a largo plazo y para implicar a esta región en la transformación de la memoria de corto a largo plazo. Investigaciones ulteriores indicaron que el **hipocampo** es la estructura primaria en el lóbulo temporal que interviene en dicha transformación. El paciente conservó recuerdos que tenía de eventos antes de la operación; por tal razón, su caso también señala que el hipocampo no interviene en la conservación de la memoria declarativa. HM falleció en 2008 y sólo en esa fecha se pudo saber su identidad. En 2007 se distribuyó un registro de audio de una plática que tuvo el paciente en el decenio de 1990, con los científicos; se encuentra disponible en http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=7584970.

relación entre un estímulo y otro. Este tipo de memoria depende de la **amígdala** en lo que se refiere a respuestas emocionales, y del **cerebelo** en cuanto a las respuestas motoras. El aprendizaje **no asociativo** incluye el **hábito** y la **sensibilización** y depende de vías reflejas diversas.

La memoria explícita y algunas modalidades de la memoria implícita comprenden: 1) la **memoria a corto plazo**, que dura segundos u horas, y en ese lapso el "procesamiento" en el hipocampo y otros sitios reafirma los cambios a largo plazo en la fuerza de las sinapsis; 2) la **memoria a largo plazo** o **perdurable**, en la cual se conservan y persisten los recuerdos por años y a veces, toda la vida. En el caso de la memoria a corto plazo, pueden alterarse segmentos de ella e incluso desaparecer por traumatismos y diversos fármacos, en tanto los componentes de la memoria a largo plazo o perdurable muestran enorme resistencia a su alteración y desaparición. La **memoria funcional** o **activa** es una forma de recordación a corto plazo en que la información se puede recuperar fácilmente, casi siempre por lapsos breves, en tanto la persona planea actos con base en ella.

BASE NEUROLÓGICA DE LA MEMORIA

El aspecto básico para la memoria es la modificación en la fortaleza de conexiones sinápticas elegidas. Los sistemas de segundo mensajero contribuyen a los cambios en los circuitos neuronales necesarios para el aprendizaje y la memoria. Las alteraciones en los canales de la membrana celular suelen guardar relación con las dos funciones mencionadas. Salvo en los casos más sencillos, las alteraciones comprenden la síntesis de proteínas y la activación de genes; lo anterior sucede durante el cambio que va de la memoria funcional a corto plazo, a la que se conserva a largo plazo.

En los animales se evita la adquisición de respuestas aprendidas a largo plazo, si 5 min después de cada sesión de aprendizaje se les aplica anestesia, o electrochoque e hipotermia o se les suministran fármacos, anticuerpos u oligonucleótidos que bloquean la síntesis de proteínas. Si las intervenciones mencionadas se llevan a cabo 4 h después de las sesiones de aprendizaje, éstas no modifican absolutamente la adquisición de memoria.

El equivalente en los seres humanos del fenómeno anterior es el olvido (pérdida de memoria), de los hechos inmediatamente antes de la concusión cerebral o de la aplicación de electrochoques (**amnesia retrógrada**); ésta comprende periodos más largos de los observados en animales de experimentación (a veces muchos días), pero queda intacta la memoria remota.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y APRENDIZAJE

En ocasiones, se producen cambios a corto y largo plazos en la función sináptica como consecuencia de las descargas habidas en la sinapsis, es decir, la conducción en ese nivel puede reforzarse o debilitarse de acuerdo a la experiencia acumulada. Tales cambios son de gran interés porque representan formas de aprendizaje y de memoria; éstos pueden ubicarse a nivel presináptico o postsináptico.

Una forma de cambio plástico es la **potenciación postetánica**, en la que surgen potenciales postsinápticos más intensos en respuesta a la estimulación; dicha potenciación dura incluso 60 s y surge después de secuencias de estímulos breves de tetanización en la neurona presináptica. La estimulación tetanizante acumula calcio en la neurona presináptica, en grado tal que quedan totalmente saturados todos los sitios de unión intracelular que conservan el calcio citoplásmico en nivel reducido.

La **habituación** es una forma simple de aprendizaje, en la que se repite muchas veces un estímulo neutro. La primera vez que se aplica, es nueva y desencadena una reacción (el reflejo de orientación o respuesta de reconocimiento a lo nuevo). Sin embargo, conforme se repite, despierta cada vez menos una reacción eléctrica y al final la persona se habitúa al estímulo y no le hace caso; ello se acompaña de menor liberación del neurotransmisor desde la terminación presináptica, porque se reduce el calcio intracelular y este último fenómeno proviene de la inactivación gradual de los conductos que le son propios. Puede ocurrir por tiempo breve o durar mucho si se repite en muchas ocasiones el contacto o la exposición al estímulo benigno. La habituación es un ejemplo clásico de aprendizaje no asociativo.

La **sensibilización** es contraria a la habituación. Comprende la serie duradera de respuestas postsinápticas aumentadas, después de aplicar de forma simultánea un estímulo (al cual el individuo se habituó) una o varias veces, con otro estímulo nocivo. En el caracol marino *Aplysia*, por lo menos, el estímulo nocivo origina la descarga de las neuronas serotoninérgicas cuyos axones acaban en las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas. Por lo expuesto, la sensibilización depende de facilitación presináptica. Dicho fenómeno puede ocurrir como una respuesta transitoria, o si éste es reforzado por la coincidencia adicional del estímulo nocivo y del inicial, quizá presente características de la memoria a corto o largo plazo. La prolongación a corto plazo de la sensibilización depende del cambio en la adenilil ciclasa, mediado por calcio, que ocasiona la mayor producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La **potenciación por largo tiempo** también incluye la síntesis de proteínas y el crecimiento de las neuronas presinápticas y postsinápticas y sus conexiones.

La potenciación a largo plazo (LTP) es una intensificación persistente y de aparición rápida de la respuesta potencial postsináptica a la estimulación presináptica, después de un lapso breve de estimulación de la neurona presináptica en repetición rápida. Se asemeja a la potenciación postetánica, pero es mucho más prolongada y a veces dura días. Existen múltiples mecanismos por los cuales se produce LTP y algunos dependen de cambios en el **receptor de *N*-metil-*D*-aspartato** (**NMDA**) y algunos son independientes de este receptor. La LTP se produce por incremento en el nivel de calcio intracelular en la neurona presináptica o postsináptica.

La LTP aparece en muchas zonas del sistema nervioso, pero se le ha estudiado en mayor detalle en una sinapsis dentro del hipocampo, específicamente la conexión de una neurona piramidal en la región CA3 con otra célula similar en la región CA1, a través de la llamada **colateral de Schaffer**; ello es ejemplo de una forma de LTP que depende del receptor de NMDA, en que participa el incremento del nivel de calcio en la neurona postsináptica. No hay que olvidar que los receptores de NMDA son permeables al calcio y también al sodio y el potasio. En la **figura 15-3** se resumen los fundamentos teóricos de LTP colateral de Schaffer. En el potencial de la membrana en el reposo, la liberación de glutamato desde la neurona presináptica se liga con los receptores de NMDA y que no pertenecen a esta categoría (no-NMDA) en la neurona postsináptica. En el caso de la colateral de Schaffer el receptor que no corresponde a NMDA que es interesante, es el del **ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico** (**AMPA**, α-*amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4 propionic acid*). Los iones de sodio y potasio pueden fluir sólo por medio del receptor de AMPA, porque la presencia de magnesio en el receptor de NMDA bloquea tal fenómeno. Sin embargo, la despolarización de la membrana que sucede en respuesta a la estimulación tetánica de alta frecuencia de la neurona presináptica basta para expulsar el magnesio del receptor mencionado y permitir la penetración de calcio en la neurona postsináptica; lo anterior origina activación de la Ca^{2+}/calmodulina cinasa, la proteína cinasa C y la tirosina cinasa que en conjunto inducen LTP. La Ca^{2+}/calmodulina cinasa fosforila los receptores de AMPA, incrementa su conductancia y desplaza a un número mayor de los receptores al interior de la membrana sináptica, desde su sitio de almacenamiento citoplásmico. Además, una vez inducida la LTP, es liberada una señal química (posiblemente óxido nítrico [NO]) por parte de la neurona postsináptica y se dirige en sentido retrógrado a la neurona presináptica, con lo cual genera un incremento a largo plazo de la liberación cuántica de glutamato.

La LTP identificada en las fibras musgosas del hipocampo (neuronas granulosas conectoras en la corteza dentada) depende de un incremento del nivel de calcio en la neurona presináptica y no en la postsináptica, en respuesta a la estimulación tetánica, y es independiente de los receptores de NMDA. Según se piensa, la penetración de calcio en la neurona presináptica activa la adenilil ciclasa que depende de Ca^{2+}/calmodulina para incrementar el nivel de cAMP.

La **depresión a largo plazo** (**LTD**) se detectó originalmente en el hipocampo, pero un poco más tarde se advirtió su presencia en todo el encéfalo, en las mismas fibras de la potenciación de largo plazo. La potenciación y la depresión mencionadas son fenómenos contrarios. La depresión a largo plazo se asemeja a la potenciación de largo plazo de muchas maneras, pero se caracteriza por la disminución de la potencia sináptica. Surge por la estimulación más lenta de las neuronas presinápticas y genera un pequeño incremento de la concentración de calcio intracelular, en comparación con el que ocurre en la potenciación de largo plazo. En el cerebelo, su aparición al parecer requiere de la fosforilación de la subunidad GluR2 de los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA). Es probable que participe en el mecanismo por el cual se produce el aprendizaje en el cerebelo.

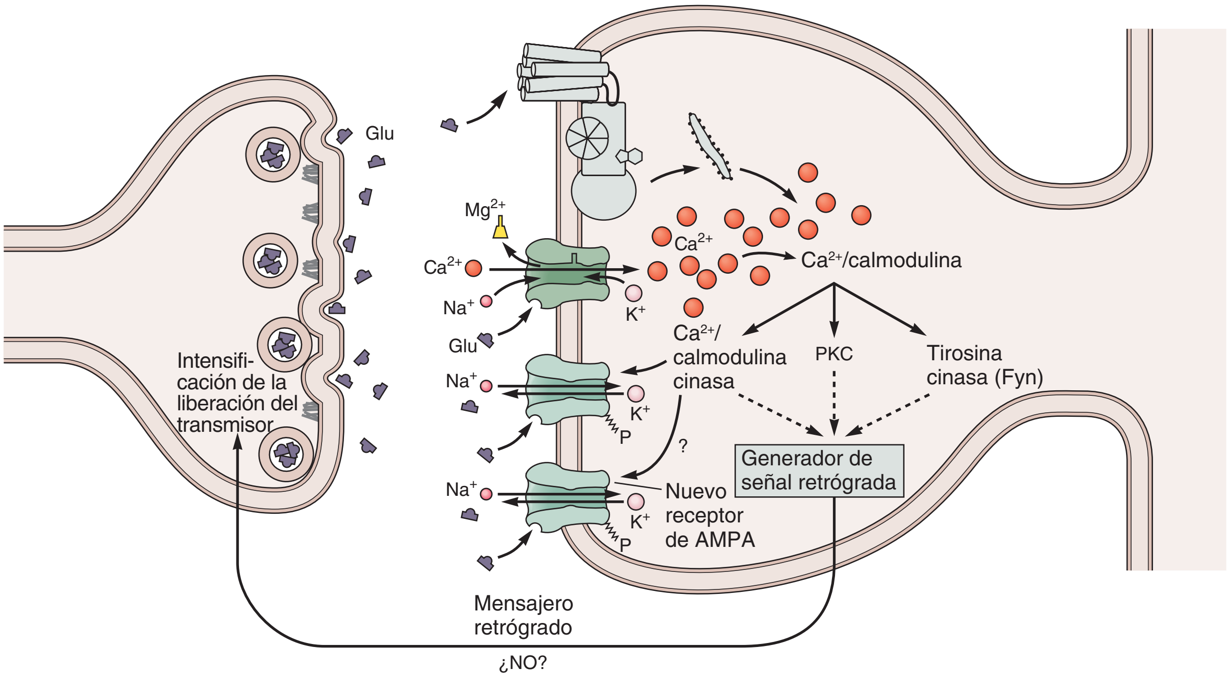


FIGURA 15-3 Generación de LTP en las colaterales de Schaffer en el hipocampo. El ácido glutámico (glutamato; Glu) liberado en la neurona presináptica se une a los receptores de AMPA y NMDA en la membrana de la neurona postsináptica. La despolarización desencadenada por la activación de los receptores de AMPA anula el bloqueo de magnesio en el conducto del receptor NMDA, y entran en la neurona calcio y sodio. El aumento del nivel de calcio en el citoplasma activa la Ca^{2+}/calmodulina cinasa, la proteína cinasa C y la tirosina cinasa las cuales, en conjunto, inducen la aparición de LTP. La Ca^{2+}/calmodulina cinasa II fosforila los receptores de AMPA, aumenta su conductancia y desplaza más receptores de AMPA al interior de la membrana neuronal sináptica desde sitios de almacenamiento en el citoplasma. Además, una vez generada LTF la neurona postsináptica libera una señal química (posiblemente óxido nítrico, NO) que pasa en sentido retrógrado a la neurona presináptica y con ello se produce un incremento a largo plazo en la liberación cuántica de ácido glutámico. (Con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

TRANSFERENCIA INTERCORTICAL DE MEMORIA

Si un gato o un mono se somete a condicionamiento para que reaccione a un estímulo visual con un ojo cubierto, y después se le pone a prueba ocultando el otro ojo, él presentará la respuesta condicionada; lo anterior sucede incluso si se secciona el quiasma óptico, de manera que los impulsos visuales provenientes de cada ojo transcurran solos a la corteza ipsolateral. Si además del quiasma óptico se seccionan las comisuras anterior y posterior y el cuerpo calloso, no habrá transferencia de memoria o recuerdos (“animal con separación cerebral”).

Datos de experimentos en que se seccionó parcialmente el cuerpo calloso señalaron que la transferencia de la memoria se produce en la porción anterior de dicho cuerpo. Se han obtenido resultados similares en seres humanos con carencia congénita del cuerpo calloso, o con sección quirúrgica en un intento por controlar las crisis convulsivas epilépticas; lo que demuestra la transferencia, a través de las comisuras, a la corteza cerebral del hemisferio contrario, la codificación nerviosa necesaria para “recordar con un ojo lo que se aprendió con el otro”. Por medio de otras vías sensitivas, las pruebas sugieren el logro de una transferencia semejante de información.

NEUROGÉNESIS

Se sabe ahora que no es válido el planteamiento de que el número de neuronas cerebrales después del nacimiento no se incrementa; se forman neuronas nuevas a partir de neuroblastos durante toda la vida, cuando menos en dos áreas: el bulbo olfatorio y el hipocampo, proceso llamado **neurogénesis**. Hay datos que señalan que el crecimiento de nuevas neuronas granulosas (que dependen de la experiencia) en la circunvolución dentada del hipocampo puede contribuir al aprendizaje y la memoria. La disminución en el número de nuevas neuronas formadas disminuye cuando menos una forma de generación de la memoria en el hipocampo. Sin embargo, se necesitan muchísimas más investigaciones antes de establecer la relación de las neuronas nuevas con el procesamiento de la memoria.

LENGUAJE ASOCIATIVO: REFLEJOS CONDICIONADOS

Un ejemplo clásico de aprendizaje por asociación es el **reflejo condicionado**. Éste corresponde a una respuesta refleja a un estímulo que en ocasiones anteriores desencadenaba escasa o nula reacción, y se adquiere al aplicar en primer lugar el estímulo y después otro que normalmente no genera la respuesta. Los experimentos clásicos de Pavlov, incluyeron colocar carne en las fauces de un perro e inducir normalmente la salivación; poco antes de colocar la carne se hacia sonar una campanilla, sonido que se repetía varias veces hasta que el animal emitiera saliva con el sonido, incluso sin colocar la carne en las fauces. En dicho experimento, la carne dentro de las mandíbulas constituyó el **estímulo no condicionado** (**US**), el cual por lo regular origina una respuesta innata particular. El **estímulo condicionado** (**CS**) fue el sonido de la campanilla. Después de coincidir un número suficiente de veces los dos estímulos, el estímulo condicionado generó la respuesta original causada sólo por el estimulo no condicionado. Era necesario aplicar el condicionado antes del estímulo no condicionado. Tal vez innumerables cambios somáticos, viscerales y nerviosos de otro tipo se integren en la forma de reflejos condicionados.

El condicionamiento de respuestas viscerales suele llamarse **biorretroalimentación**. Los cambios producidos incluyen alteraciones en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En el tratamiento de la hipertensión, se ha recomendado disminuir de manera condicionada la presión arterial; sin embargo, la respuesta depresora generada por tal mecanismo es pequeña.

MEMORIA FUNCIONAL

Como se comentó en párrafos anteriores, por un lapso breve la memoria funcional conserva y permite disponer de la información que le llega, en tanto decide qué hará con ella. Es la forma de memoria que hace posible al sujeto, por ejemplo, mirar un número telefónico y recordarlo en el momento que toma el audífono y marca los números; consiste en la llamada **orden central** situada en la corteza prefrontal, y dos "sistemas de ensayo": uno **verbal** para conservar los recuerdos verbales y otro **visuoespacial paralelo** para preservar los aspectos visuales y espaciales de los objetos. El centro del orden envía información a los dos sistemas de ensayo.

HIPOCAMPO Y LÓBULO TEMPORAL MEDIAL

Las áreas de memoria funcional están conectadas al hipocampo y las zonas parahipocámpicas vecinas de la corteza temporal medial (fig. 15-4). Los impulsos generados en el hipocampo salen por el subículo y la corteza entorrinal y de algún modo se unen con circuitos y los refuerzan, en muchas áreas neocorticales distintas y con el tiempo forma los recuerdos (memoria) remotos estables, que es posible actualizar o traer al presente gracias a innumerables estímulos ("pistas").

En seres humanos, la destrucción bilateral de la zona ventral del hipocampo, o la enfermedad de Alzheimer y cuadros patológicos similares que destruyen las neuronas CA1, causan notables alteraciones en la memoria a corto plazo, y producen los mismos resultados las lesiones bilaterales en la misma área en monos. Los seres humanos que presentan dicha destrucción, tienen intacta la memoria funcional y también la remota. Por lo regular, se hallan intactos los procesos de memoria implícita. Se desempeñan adecuadamente en términos de la memoria consciente, en la medida en que se concentren en lo que hacen. Sin embargo, si se les distrae incluso un lapso muy breve, pierden la memoria de lo que hacían y de lo que se proponían hacer. De ese modo, pueden captar y retener nuevas cosas aprendidas y conservar las antiguas memorias o recuerdos antes de la lesión, pero no forman nuevos recuerdos o memorias a largo plazo.

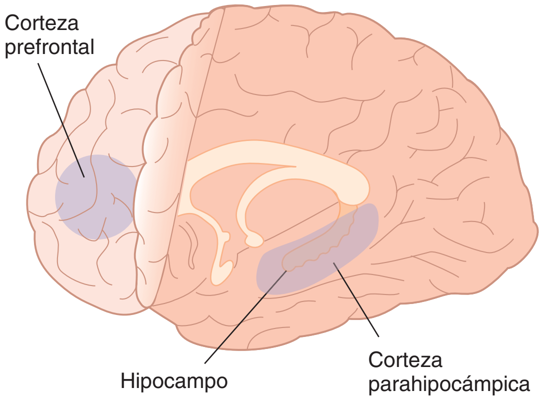


FIGURA 15-4 Áreas que intervienen en la codificación de memorias explícitas. Durante la codificación de las memorias o los recuerdos entran en actividad la corteza prefrontal y la corteza parahipocámpica del cerebro. Los estímulos que nacen del hipocampo cursan por el subículo y la corteza entorrinal y refuerzan circuitos en muchas áreas neocorticales y así forman recuerdos estables lejanos que pueden ser actualizados por diversos estímulos o pistas. (Modificada con autorización de Rugg MD: Memories are made of this. Science 1998;281:1151.)

El hipocampo guarda una relación íntima con la corteza parahipocámpica superior, en el lóbulo frontal medial (fig. 15-4). Los fenómenos de la memoria se han estudiado mediante imagen por resonancia magnética funcional y con medición de potenciales evocados (potenciales relacionados con acontecimientos [ERP]), en epilépticos con electrodos implantados. Cuando el sujeto recuerda palabras, se intensifica la actividad del lóbulo frontal izquierdo y la corteza parahipocámpica de ese lado; sin embargo, cuando intenta recordar imágenes o escenas, la zona activa se localiza en el lóbulo frontal derecho y en la corteza parahipocámpica en ambos lados.

En la recordación o la memoria, también intervienen conexiones del hipocampo con el diencéfalo. En algunas personas con daño encefálico por alcoholismo, hay gran deficiencia de la memoria reciente, y tal amnesia guarda correlación precisa con la presencia de cambios patológicos en los cuerpos mamilares, los cuales establecen extensas conexiones eferentes con el hipocampo a través del trígono cerebral. Los cuerpos mamilares tienen proyecciones con la zona anterior del tálamo a través del haz mamilotalámico y en los monos, las lesiones del tálamo causan pérdida de la memoria reciente. Desde el tálamo, las fibras encargadas de la memoria establecen proyecciones con la corteza prefrontal y de ese sitio al prosencéfalo basal. Desde esta última estructura, una proyección colinérgica difusa se reparte en toda la neocorteza, las amígdalas y el hipocampo desde el **núcleo basal de Meynert**. En la enfermedad de Alzheimer, desaparece un gran número de dichas fibras.

La amígdala guarda un vínculo esencial con el hipocampo y se ocupa de codificar y recordar memorias o situaciones con gran carga emocional. Cuando la persona intenta actualizar recuerdos de temor, se sincronizan los ritmos θ de la amígdala y el hipocampo. Los seres humanos normales recuerdan mejor los acontecimientos que generaron emociones fuertes, en comparación con aquellos sin carga emocional, pero dicha diferencia no se observa en individuos con lesiones bilaterales de la amígdala.

La **confabulación** es una situación interesante, poco conocida, que a veces se observa en personas con lesiones de las porciones ventromediales de los lóbulos frontales. El rendimiento de tales personas en las pruebas de memoria es muy inadecuado, pero describen de modo espontáneo acontecimientos que nunca ocurrieron; se ha llamado a tal cuadro "mentir honestamente".

MEMORIA A LARGO PLAZO

En los procesos de codificación de la memoria explícita a corto plazo, participa el hipocampo; por otro lado, la memoria a largo plazo se almacena en diversas zonas de la neocorteza. Al parecer, los distintos componentes de los recuerdos (visual, olfatorio, auditivo y de otro tipo) se ubican en regiones corticales que se ocupan de tales funciones, y las "piezas" se ensamblan gracias a cambios a largo plazo en la potencia de transmisión en uniones sinápticas relevantes, de modo que todos los componentes son llevados al plano consciente cuando se intenta recordar dichos acontecimientos.

Una vez que se establecen las memorias a largo plazo, es posible recordarlas o se pueden abordar por asociaciones diferentes. Por ejemplo, la persona puede evocar el recuerdo o memoria de una escena vívida no sólo con otra similar, sino también al escuchar un sonido o percibir un olor vinculado con dicha escena, y por palabras como "escena", "vívido" y "vista". De ese modo, es posible usar múltiples vías o claves para llegar a cada memoria guardada. Además, muchos recuerdos o memorias tienen un componente emocional o "color", es decir, en términos sencillos, los recuerdos pueden ser agradables o desagradables.

SENSACIONES DE EXTRAÑEZA O DE FAMILIARIDAD

Un dato interesante es que la estimulación de algunas zonas de los lóbulos temporales en seres humanos, hace que cambie la interpretación del entorno del sujeto; por ejemplo, después de aplicar un estímulo, la persona puede sentir "extrañeza" a pesar de estar en un sitio conocido, o tal vez sienta lo vivido en el momento presente como algo que le ocurrió antes.

La aparición de la sensación de familiaridad o de extrañeza en situaciones apropiadas tal vez sea útil para que la persona normal se adapte a su entorno. En un entorno extraño, el sujeto está alerta y en actitud precavida, en tanto en un medio conocido o familiar, su estado de alerta se relaja. En clínica, el **fenómeno de lo "ya visto"** se conoce como la sensación inadecuada de familiaridad con hechos o entornos nuevos, del término francés ***déjà vu***. Tal fenómeno surge ocasionalmente en personas normales, pero en individuos con epilepsia del lóbulo temporal tal vez se acompañe de un aura (la sensación surgida inmediatamente antes de una crisis convulsiva).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA SENIL

La **enfermedad de Alzheimer** es el trastorno neurodegenerativo más frecuente propio del envejecimiento. El deterioro de la memoria se manifiesta inicialmente por lapsos episódicos de amnesia que impiden recordar hechos recientes. Después de tal situación, surge la pérdida general de las funciones cognitivas y encefálicas de otra índole, la necesidad de cuidados permanentes y al final la muerte. El **Recuadro clínico 15-3** describe el origen y las estrategias terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer.

En la **figura 15-5** se resumen algunos de los factores de riesgo, procesos patógenos y signos clínicos vinculados con anomalías neuronales y celulares observadas en la enfermedad de Alzheimer. Los signos citopatológicos definitorios de la enfermedad son los **remoli-**

RECUADRO CLÍNICO 15-3

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer al inicio se caracterizó por aparecer en personas en etapa media de la vida y que el deterioro similar en ancianos técnicamente constituía **demencia senil** del tipo Alzheimer, aunque a menudo se le llama ahora simplemente por su epónimo. Se piensa que existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a que aparezca la enfermedad. Muchos casos son esporádicos, pero en la variante de comienzo temprano del trastorno se ha detectado una forma familiar (que explica, en promedio, 5% de los casos). En tales situaciones, la enfermedad es causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21, presenilina I en el cromosoma 14 o presenilina II en el cromosoma 1. Se transmite a través de un mecanismo dominante autosómico, de tal forma que los hermanos de la misma generación tienen posibilidades de 50/50 de presentar la variante familiar en caso de que alguno de sus progenitores la muestre. Cada mutación ocasiona una producción excesiva de la proteína de amiloide β que aparece en las placas neuríticas. La demencia senil es causada por vasculopatía y otros trastornos, pero la enfermedad de Alzheimer es la causa más común y explica 50 a 60% de los casos. Este trastorno se manifiesta en 8 a 17% de la población mayor de 65 años de edad, con una incidencia que aumenta de manera constante con el envejecimiento (prácticamente la cifra se duplica cada cinco años después de haber llegado el individuo a los 60 años). En personas de 95 años y mayores la incidencia es de 40 a 50%. Se ha calculado que para el año 2050 en Estados Unidos habrá 16 millones de personas de 65 años y mayores con dicha enfermedad. La prevalencia de este mal al parecer es mayor en mujeres, pero ello pudiera depender de que viven más tiempo porque los índices de incidencia son similares en varones y mujeres. La enfermedad de Alzheimer, además de otras formas de demencia senil, constituye ya un grave problema médico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La investigación se ha orientado a identificar estrategias para evitar que aparezca el trastorno, retrasar su inicio, lentificar su evolución o disminuir los síntomas de la enfermedad. El uso de **inhibidores de acetilcolinesterasa** (como **rivastigmina**, **donepezilo** o **galantamina**) en etapas incipientes del trastorno aumenta la disponibilidad de la acetilcolina en la sinapsis. Se han obtenido algunos resultados promisorios para mejorar la disfunción cognitiva global, pero en tales pacientes no hay deficiencias de aprendizaje ni de memoria. Los fármacos también retrasan el empeoramiento de los síntomas hasta por 12 meses en casi 50% de los casos estudiados. Los **antidepresivos** (como **paroxetina**, **imipramina**) son útiles para tratar la depresión en enfermos con Alzheimer. La **memantina** (un antagonista del receptor de NMDA) evita la excitotoxicidad cerebral inducida por glutamato y se utiliza para tratar las formas moderadas o graves de la enfermedad. Se ha demostrado que retrasa el empeoramiento de los síntomas en algunos enfermos. Se encuentran en desarrollo fármacos utilizados para antagonizar la producción de proteína amiloide β. Un ejemplo es el **R-flurbiprofeno**. También están en marcha trabajos para obtener vacunas que permitan al sistema inmunitario del cuerpo generar anticuerpos que ataquen dichas proteínas.

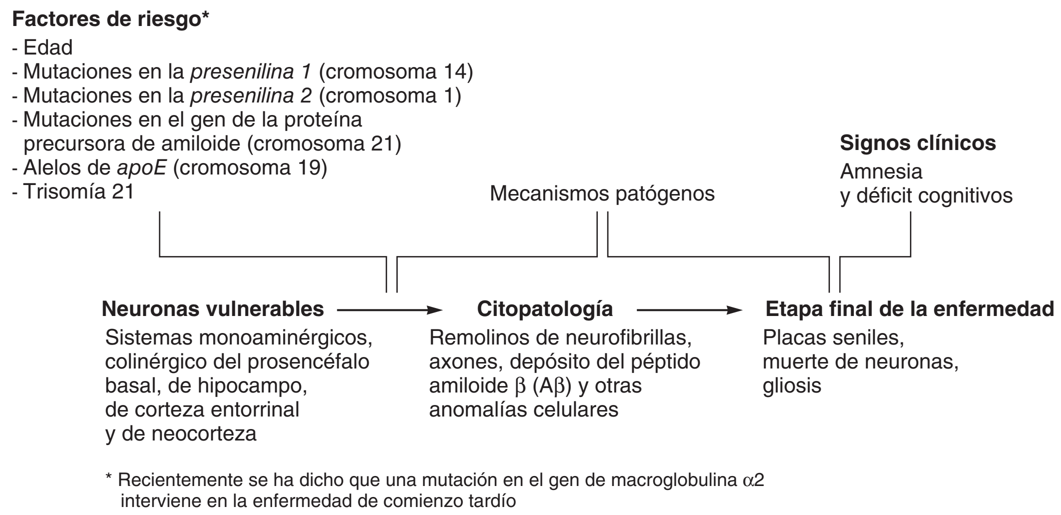

Factores de riesgo*
- Edad
- Mutaciones en la *presenilina 1* (cromosoma 14)
- Mutaciones en la *presenilina 2* (cromosoma 1)
- Mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (cromosoma 21)
- Alelos de *apoE* (cromosoma 19)
- Trisomía 21
Mecanismos patógenos
Signos clínicos
Amnesia y déficit cognitivos
Neuronas vulnerables
Sistemas monoaminérgicos, colinérgico del prosencéfalo basal, de hipocampo, de corteza entorrinal y de neocorteza
Citopatología
Remolinos de neurofibrillas, axones, depósito del péptido amiloide β (Aβ) y otras anomalías celulares
Etapa final de la enfermedad
Placas seniles, muerte de neuronas, gliosis
* Recientemente se ha dicho que una mutación en el gen de macroglobulina α2 interviene en la enfermedad de comienzo tardío

FIGURA 15-5 Relaciones de factores de riesgo, procesos patógenos y signos clínicos, con las anomalías neuronales en el encéfalo durante la enfermedad de Alzheimer. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

nos o **las marañas de neurofibrillas intraneuronales**, compuestas en parte por las formas hiperfosforiladas de la **proteína tau** que normalmente se unen a microtúbulos, y las **placas seniles** extracelulares, que tienen un centro de **péptidos de amiloide β** rodeado de fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas. En la **figura 15-6** se compara una neurona normal con otra cuyas alteraciones corresponden a las de la enfermedad de Alzheimer.

Los péptidos de amiloide β son productos de una proteína normal, la **proteína precursora de amiloide** (**APP**), colocada en disposición transmembrana, que envía proyecciones al líquido extracelular (ECF), desde todas las células nerviosas. Dicha proteína se hidroliza en tres sitios diferentes por tres secretasas, α, β y γ, respectivamente. Cuando la proteína precursora de amiloide es hidrolizada por la secretasa α, se generan productos péptidos atóxicos. Sin embargo, cuando es hidrolizada por las secretasas β y γ se producen péptidos con 40 a 42 aminoácidos; su longitud real varía por cambios en el sitio donde la secretasa γ "corta" la cadena proteínica. Los péptidos mencionados son tóxicos y el más nocivo es el $A\beta\sigma^{1-42}$. Los polipéptidos forman agregados extracelulares que se adhieren a receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico y conductos de calcio, y así incrementa la penetración de este último ion. Los polipéptidos también desencadenan una respuesta inflamatoria, y se producen "marañas intracelulares". La neurona afectada termina por morir.

Un dato interesante que quizá tenga consecuencias fisiológicas amplias es la observación (confirmada en un estudio prospectivo riguroso) de que las actividades mentales intensas, como resolver crucigramas difíciles y jugar ajedrez y otros juegos de tablero, lentifican el comienzo de la demencia cognitiva causada por la enfermedad de Alzheimer y las vasculopatías. No se ha podido explicar esta situación en que la "función hace al órgano", pero sugiere sin duda que el hipocampo y sus conexiones tienen plasticidad, semejante a la de otras partes del cerebro y los músculos estriado y cardiaco.

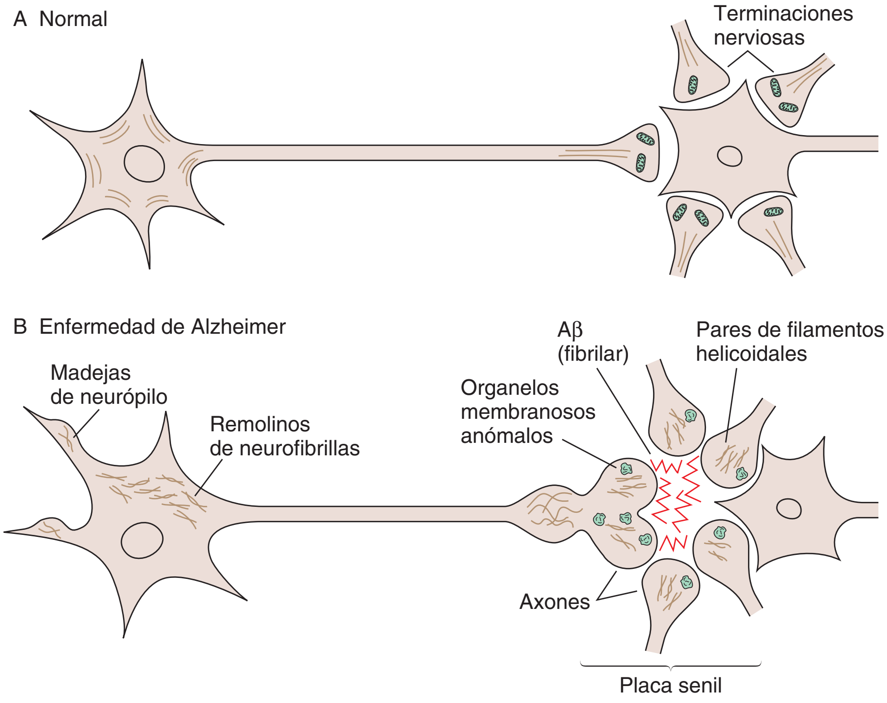

A Normal
Terminaciones nerviosas
B Enfermedad de Alzheimer
Madejas de neurópilo
Remolinos de neurofibrillas
Aβ (fibrilar)
Pares de filamentos helicoidales
Organelos membranosos anómalos
Axones
Placa senil

FIGURA 15-6 Comparación de una neurona normal y otra con las anomalías propias de la enfermedad de Alzheimer. Los signos citopatológicos definitorios son los remolinos o las marañas de neurofibrillas intracelulares y las placas seniles extracelulares que tienen un centro de péptidos de amiloide β, rodeado de fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas. (Tomada de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill,2000.)

LENGUAJE Y HABLA

La memoria y el aprendizaje son funciones de grandes zonas del encéfalo, pero están localizados en mayor o menor grado en la neocorteza algunos de los centros que controlan otras "funciones superiores del sistema nervioso", en particular los mecanismos que intervienen en el lenguaje. El habla y otras funciones intelectuales se encuentran perfectamente desarrolladas en los seres humanos, que es la especie animal que muestra la máxima evolución del neopalio.

ESPECIALIZACIÓN COMPLEMENTARIA DE LOS HEMISFERIOS EN COMPARACIÓN CON "DOMINANCIA CEREBRAL"

Un grupo de funciones ubicadas en la neocorteza de seres humanos comprende aquéllas vinculadas con el lenguaje, que incluye entender la palabra hablada y la escrita, y expresar ideas a través del habla y la escritura. Es un hecho probado que las funciones del lenguaje humano dependen en mayor grado de un hemisferio cerebral que del otro, y se ocupa de la categorización y la simbolización, por lo cual ha sido llamado **hemisferio dominante**. No obstante, el otro hemisferio no está simplemente menos desarrollado o sólo es el "no dominante"; en vez de ello, está especializado en el área de relaciones espaciotemporales. Es el hemisferio que interviene, por ejemplo, en la identificación de objetos por su forma y también en el reconocimiento de temas musicales. Desempeña una función decisiva en el reconocimiento de caras. En consecuencia, habría que sustituir el concepto de "dominancia cerebral" y hemisferios dominante y no dominante por un concepto de especialización complementaria de ambas estructuras: una encargada de procesos seriados-analíticos (**hemisferio categórico**) y otra dedicada a relaciones visuoespaciales (**hemisferio representacional**). El hemisferio categórico se ocupa de las funciones del lenguaje, pero la especialización de cada hemisferio también se observa en monos, de tal manera que ésta es anterior a la evolución del lenguaje. En el **Recuadro clínico 15-4** se describen las deficiencias observadas en sujetos con lesiones en el hemisferio representacional o categórico.

La especialización por hemisferios también se vincula con la destreza de una u otra mano. Al parecer, la habilidad de una mano depende de mecanismos genéticos. En 96% de las personas diestras (usan la mano derecha), que constituye el 91% de la población

RECUADRO CLÍNICO 15-4

Lesiones de los hemisferios representacional y categórico

Las lesiones en el hemisferio categórico generan trastornos del lenguaje, en tanto las lesiones extensas en el hemisferio representacional no las producen. En vez de ello, el daño en este último hemisferio causa **astereognosia**, la incapacidad de identificar objetos por el tacto, y otras agnosias. **Agnosia** es el término general que denota la imposibilidad de reconocer objetos por medio de un sentido particular, a pesar de que este último se halle intacto. Las lesiones que ocasionan dichos efectos por lo regular se encuentran en el lóbulo parietal. En particular cuando las lesiones se sitúan en el hemisferio representacional, las que ocurren en el lóbulo parietal inferior, zona de la porción posterior del lóbulo mencionado, cercana al lóbulo occipital, causan **síndrome de inatención unilateral** y **ausencia de orientación**. Las personas con las lesiones mencionadas en apariencia no tienen alteraciones visuales, auditivas o somatoestésicas primarias, pero no perciben estímulos provenientes de la región contralateral del cuerpo o del espacio que rodea dicha porción. Lo anterior causa descuido de la mitad del cuerpo y en casos extremos, situaciones en que la persona se rasura la mitad de la cara, coloca vestidos en la mitad de su cuerpo o lee la mitad de una página. Dicha incapacidad para "integrar" una imagen del espacio visual en un lado, es causada por cambio de la atención visual hacia el lado de la lesión cerebral y puede mejorar si no se corrige del todo, con el uso de anteojos que contengan prismas. La especialización hemisférica se extiende a otras partes de la corteza. Los individuos con lesiones en el hemisferio categórico sienten perturbación por su discapacidad y a veces depresión, en tanto los sujetos con lesiones en el hemisferio representacional en ocasiones están despreocupados e incluso eufóricos. Las lesiones de zonas diferentes del hemisferio categórico producen **afasias fluida**, **no fluida** y **anómica** (consúltese el texto para obtener más información). Las afasias aparecen por lesiones del hemisferio categórico, pero de igual modo intervienen aquéllas situadas en el hemisferio representacional. Por ejemplo, pueden anular la habilidad de narrar una historia o decir un chiste. Asimismo, disminuyen la capacidad del paciente para llegar al clímax del chiste y, en general, entender el significado de diferencias en la inflexión y los matices del habla. Es un ejemplo más de la forma en que los hemisferios muestran especialización y no simplemente siguen el binomio de dominante y no dominante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la agnosia y de la afasia incluye medidas sintomáticas y de sostén. Las personas afectadas por el primer trastorno pueden aprender ejercicios que les permitan identificar objetos necesarios para su independencia. El tratamiento en el segundo caso auxilia a los enfermos a conservar su capacidad de lenguaje, compensar los problemas de esa esfera y aprender otros métodos de comunicación. Algunas de las personas con afasia terminan por recuperarse de su trastorno, pero subsisten algunas discapacidades. Los factores que influyen en el grado de mejoría comprenden la causa y extensión del daño cerebral, la zona encefálica dañada y la edad y salud general de la persona. Se ha demostrado que terapias auxiliadas por computadora mejoran la recuperación de algunas partes del habla y también permiten contar con otra forma de comunicación.

RECUADRO CLÍNICO 15-5

Dislexia

La **dislexia**, término general aplicado a las deficiencias en la capacidad de lectura, se caracteriza por dificultad en el aprendizaje de la forma de decodificar a nivel semántico, identificar elementos ortográficos y leer de manera precisa y fluida a pesar de tener un nivel de inteligencia normal o mayor de lo normal. Suele provenir de una anomalía hereditaria que afecta a 5% de la población, con una incidencia similar de afectación de niños y niñas. La dislexia es la más común y prevalente de todas las discapacidades conocidas del aprendizaje y suele coexistir con el déficit de atención. Muchas personas con síntomas disléxicos también tienen trastornos de la memoria a corto plazo y otros en el procesamiento y la comprensión del lenguaje hablado. Se desconoce su causa, pero hay pruebas de que la dislexia tiene su origen en el sistema nervioso. Las dislexias adquiridas son causadas por daño encefálico en las áreas del lenguaje fundamentales del hemisferio izquierdo. Asimismo, en muchos casos, se observa disminución de la corriente sanguínea en la circunvolución angular en el hemisferio categórico. Se han planteado innumerables teorías para explicar las causas de la dislexia. La **hipótesis fonológica** señala que los disléxicos tienen una deficiencia específica en la representación, almacenamiento y la recuperación de los sonidos del habla. La **teoría del procesamiento auditivo rápido** plantea que el déficit primario se halla en la percepción de sonidos cortos o de ritmo variable. La **teoría visual** indica que un defecto en la porción magnocelular del sistema visual lentifica el procesamiento y culmina en un déficit fonémico. Se han descrito también anomalías más selectivas del habla. Por ejemplo, las lesiones limitadas al polo temporal izquierdo impiden recuperar y recordar los nombres de sitios y personas, pero el sujeto conserva la habilidad de recuperar y recordar sustantivos comunes, es decir, los de objetos que no son únicos. No se pierde tampoco la capacidad de recuperar y recordar verbos y adjetivos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tratamientos de niños con dislexia suelen depender de estrategias de enseñanza modificadas que incluyen la participación de varios sentidos (auditivo, visual y táctil) para mejorar la capacidad de lectura. Cuanto más pronto se haga el diagnóstico y se emprendan las intervenciones, el pronóstico es mejor.

humana, el hemisferio izquierdo es el dominante o categórico, y en el 4% restante lo es el derecho. En casi 15% de los zurdos, el hemisferio derecho es el categórico y en otro 15%, no hay lateralización neta. No obstante, en el 70% restante de los zurdos, el hemisferio izquierdo es el categórico. Es interesante destacar que en las discapacidades de aprendizaje, como la **dislexia** (Recuadro clínico 15-5), la menor habilidad para aprender a leer tiene una frecuencia 12 veces mayor en zurdos que en diestros, tal vez debido a que alguna anomalía fundamental en el hemisferio izquierdo originó un cambio en la dominancia manual en los comienzos del desarrollo. Sin embargo, las habilidades espaciales de los zurdos rebasan el promedio; un número desproporcionadamente grande de artistas, músicos y matemáticos ha sido zurdo. Por razones desconocidas, los zurdos tienen una vida un poco más corta que la de los diestros.

Algunas diferencias anatómicas entre uno y otro hemisferios quizá guarden relación con discrepancias funcionales. El **planum temporal**, un área de la circunvolución temporal superior que interviene en el "procesamiento" auditivo vinculado con el lenguaje, siempre es mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho (véase la fig. 10-13) y también lo es en el cerebro de los chimpancés, aunque el lenguaje es un rasgo prácticamente exclusivo del hombre. Estudios de imagen indican que otras zonas de la cara superior del lóbulo temporal izquierdo son mayores en personas diestras; que el lóbulo frontal derecho normalmente es más ancho que el izquierdo y que el occipital izquierdo es más amplio y sobresale a través de la línea media. También hay diferencias químicas entre los dos hemisferios cerebrales. Por ejemplo, la concentración de dopamina es mayor en la vía nigroestriada del lado izquierdo en personas diestras, pero es mayor en el lado derecho en los zurdos. No se ha esclarecido la importancia fisiológica de tales diferencias.

En esquizofrénicos, se ha demostrado por medio de resonancia magnética la disminución de los volúmenes de sustancia gris en el lado izquierdo, en zonas como la porción anterior del hipocampo, la amígdala, la circunvolución parahipocámpica y la circunvolución temporal posterosuperior. La magnitud de la reducción de la circunvolución temporal superior izquierda se relaciona con el grado de alteración ideatoria en la enfermedad. Al parecer también en dicho trastorno hay anomalías de los sistemas dopaminérgico y en la corriente sanguínea cerebral.

FISIOLOGÍA DEL LENGUAJE

El lenguaje es uno de los fundamentos de la inteligencia de la raza humana y es parte decisiva de su cultura. Las principales áreas encefálicas que intervienen en él están dispuestas a lo largo de la cisura de Silvio (surco cerebral lateral) en el hemisferio categórico. Una región del extremo posterior de la circunvolución temporal superior, llamada **área de Wernicke** (fig. 15-7), interviene en la comprensión de la información auditiva y visual. Envía proyecciones a través del **fascículo arqueado** al **área de Broca** en el lóbulo frontal, inmediatamente por delante del extremo inferior de la corteza motora. El área de Broca procesa la información recibida del área de Wernicke, y establece un perfil detallado y coordinado para su vocalización (expresión vocal); asimismo, proyecta ese perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula de la corteza motora, que inicia los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe, para generar el habla. En la figura 15-8 se describe la probable sucesión de fenómenos que surgen cuando una persona nombra un objeto visual. Al parecer la circunvolución angular detrás del área de Wernicke procesa la información proveniente de palabras leídas de

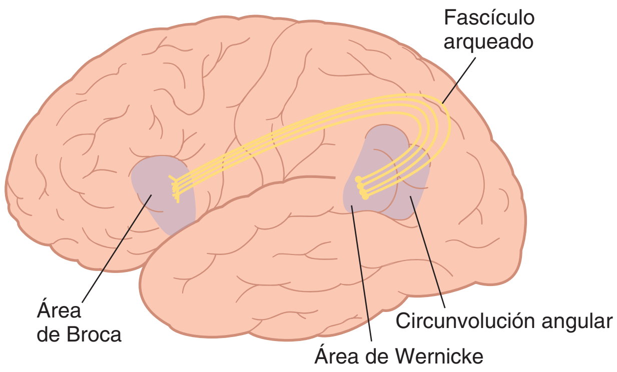


FIGURA 15-7 Sitio que ocupan algunas áreas en el hemisferio categórico, las cuales intervienen en las funciones del lenguaje. El área de Wernicke está situada en el extremo posterior de la circunvolución temporal superior y se encarga de la comprensión de la información auditiva y visual. Establece proyecciones a través del fascículo arqueado con el área de Broca en el lóbulo frontal. Esta última área procesa información recibida del área de Wernicke en un perfil detallado y coordinado para ser vocalizada, y después envía proyecciones del perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula hasta la corteza motora, lo cual desencadena los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe para producir las palabras habladas.

manera que pueden ser transformadas en formas auditivas de las palabras en el área de Wernicke.

Es interesante señalar que en personas que aprenden una segunda lengua en la vida adulta, la imagen por resonancia magnética funcional indica que la zona del área de Broca que interviene en tal situación, está junto al área encargada de la primera lengua, pero separada de ella. Sin embargo en niños que aprenden dos lenguas en los comienzos de su vida, sólo se activa una sola región. Por supuesto, se sabe que los niños tienen mayor fluidez para la segunda lengua en comparación con los adultos.

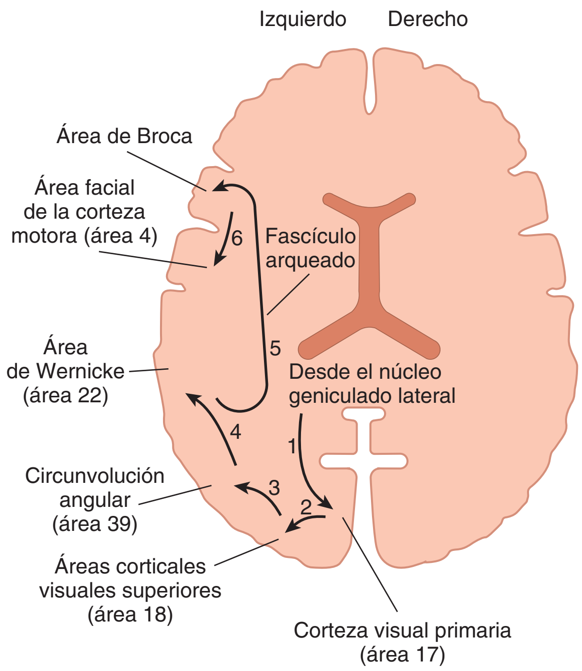

Izquierdo
Derecho
Área de Broca
Área facial de la corteza motora (área 4)
6
Fascículo arqueado
5
Área de Wernicke (área 22)
Desde el núcleo geniculado lateral
4
1
Circunvolución angular (área 39)
3
2
Áreas corticales visuales superiores (área 18)
Corteza visual primaria (área 17)

FIGURA 15-8 Trayectoria que siguen los impulsos cuando un sujeto identifica un objeto visual, situación proyectada en el corte horizontal del encéfalo humano. La información o estímulos viajan desde el núcleo geniculado lateral (externo) en el tálamo hasta la corteza visual primaria a áreas críticas visuales de orden más alto y a la circunvolución angular. La información cursa desde el área de Wernicke a la de Broca a través del fascículo arqueado. El área de Broca procesa la información en un perfil detallado y coordinado para su "vocalización" o expresión hablada y después proyecta el perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula hasta la corteza motora, que desencadena los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe para generar las palabras habladas.

TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Las **afasias** son anomalías de las funciones del lenguaje que no provienen de alteraciones de la visión, la audición, ni de parálisis motora. Son producidas por lesiones en el hemisferio categórico (Recuadro clínico 15-4). La causa más frecuente es la embolia o la trombosis de un vaso cerebral. Se han publicado innumerables clasificaciones de estos trastornos, pero una de las más sencillas los divide en **afasias fluida**, **no fluida** y **anómica**. En el tipo no fluida, la lesión se localiza en el área de Broca. El discurso es lento y el sujeto muestra gran dificultad para emitir palabras. Las personas con daño grave de dicha zona sólo tienen dos o tres palabras con las cuales expresan toda una gama de significados y emociones. A veces, las palabras todavía conservadas corresponden a las utilizadas en el momento de la lesión o la apoplejía que originó la afasia.

En una modalidad de afasia fluida, la lesión se sitúa en el área de Wernicke. En dicho trastorno, el discurso en sí es normal y a veces el paciente habla de manera excesiva. Sin embargo, lo hablado abunda en jerga y neologismos casi ininteligibles. El enfermo tampoco entiende el significado de palabras pronunciadas o escritas, lo que deteriora otros aspectos del uso del lenguaje.

Otra presentación de afasia fluida es un cuadro clínico donde la persona habla relativamente bien y tiene comprensión auditiva satisfactoria, pero no puede relacionar o unir partes de palabras ni recordar otras; se le conoce como **afasia de conducción** porque, según se pensaba, provenía de lesiones del fascículo arqueado que conecta las áreas de Wernicke y de Broca. Sin embargo, se debe a lesiones en la corteza auditiva y zonas vecinas en la circunvolución perisilviana.

Cuando una lesión daña la circunvolución angular en el hemisferio categórico sin afectar las áreas de Wernicke o de Broca, no hay problemas con el discurso ni con la comprensión de la información auditiva; en vez de ello, hay problemas para entender el lenguaje escrito o las imágenes, porque la información visual no se procesa ni transmite al área de Wernicke y el resultado es un cuadro llamado **afasia anómica**.

Las lesiones aisladas que causan los defectos selectivos descritos se observan en algunos pacientes, pero la destrucción encefálica suele ser más general; como consecuencia, aparecen varias formas de afasias. A menudo, la afasia es general (**global**), y afecta las funciones receptiva y expresiva. En tal situación, el discurso es escaso y no es fluido. La escritura es anómala en todas las afasias en las que también lo es el habla, pero no se han identificado los circuitos neuronales afectados. Además, los sordos que terminan por mostrar una lesión en el hemisferio categórico, pierden su habilidad de comunicarse en un lenguaje de signos.

Se ha observado que el **tartamudeo** se vincula con dominancia cerebral derecha y una hiperactividad amplia de la corteza cerebral y

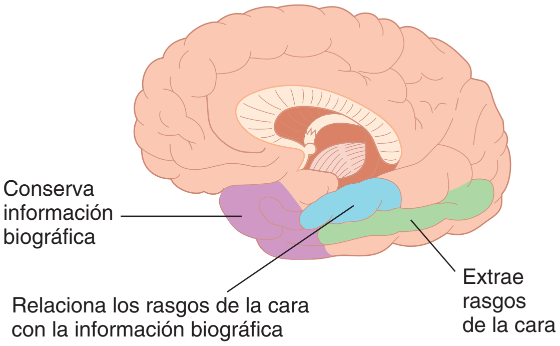

Conserva información biográfica
Relaciona los rasgos de la cara con la información biográfica
Extrae rasgos de la cara

FIGURA 15-9 Áreas en el hemisferio cerebral derecho en sujetos diestros, las cuales intervienen en el reconocimiento de las caras. Parte importante de los estímulos visuales de entrada pasa al lóbulo temporal inferior en donde se almacenan las representaciones de objetos, en particular caras. En los seres humanos, el almacenamiento y reconocimiento de caras está representado con mayor fuerza en el lóbulo temporal inferior derecho en sujetos que usan la mano derecha predominantemente, aunque también interviene de modo activo el lóbulo izquierdo. (Modificada de Szpir M: Accustomed to your face. Am Sci 1992;80:539.)

el cerebelo; esto incluye mayor actividad del área motora complementaria. Según informes, la estimulación de parte de dicha área produce **risa,** cuya duración e intensidad son proporcionales al grado del estímulo.

RECONOCIMIENTO DE CARAS

Una parte importante de los estímulos visuales va al lóbulo temporal inferior, sitio donde se almacenan las representaciones de objetos, en particular, de caras (fig. 15-9). Éstas son en especial importantes para diferenciar entre amigos y enemigos, y también el estado emocional de las personas que percibe el individuo. En seres humanos, el almacenamiento y reconocimiento de rostros están representados de modo más evidente en el lóbulo temporal inferior derecho en sujetos diestros, si bien el lóbulo izquierdo tambien es activo. Las lesiones en dicha área causan **prosopagnosia**, la cual se refiere a la incapacidad de reconocer caras. La persona que muestra tal anomalía reconoce las formas y las reproduce. Identifica a las personas por su voz, y muchos pacientes de este tipo tienen respuestas autonómicas cuando perciben caras conocidas, a diferencia de lo que ocurre con las desconocidas. Sin embargo, no identifican las caras familiares o conocidas. El hemisferio izquierdo también se encuentra afectado, pero la participación del derecho es fundamental. La presencia de una respuesta de tipo autónomo a un rostro conocido, incluso sin reconocerlo, ha sido explicada al plantear la existencia de una vía dorsal separada para procesamiento de la información sobre caras, que permitiría el reconocimiento a nivel subconsciente.

LOCALIZACIÓN DE OTRAS FUNCIONES

La combinación de resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones para el estudio de personas que han sufrido apoplejías y lesiones craneoencefálicas ha aportado nuevos datos de los mecanismos por los que el procesamiento seriado de la información sensitiva origina las funciones cognitivas, el razonamiento, la comprensión y el lenguaje. El análisis de las regiones cerebrales que participan en los cálculos aritméticos ha permitido identificar dos áreas. En la porción inferior del lóbulo frontal izquierdo, se ha detectado un área encargada de todo lo referente a números y cálculos exactos. Las lesiones en el lóbulo frontal pueden ocasionar **acalculia**, deficiencia selectiva de las habilidades aritméticas. Se han identificado áreas alrededor de los surcos intraparietales de ambos lóbulos parietales que intervienen en las representaciones visuoespaciales de números, y probablemente contar un número cada vez (contar con los dedos).

Dos estructuras subcorticales derechas intervienen en la navegación precisa en seres humanos; una es el hipocampo del lado derecho que interviene en el aprendizaje en que están situados los puntos geográficos y el otro es el núcleo caudado derecho, que facilita el desplazamiento a tales sitios. El cerebro de los varones es más grande comparado con el de las mujeres, por lo que se ha dicho que sus propiedades y habilidad espacial son superiores en la navegación.

Otras anomalías identificadas en individuos con lesiones corticales localizadas incluyen, por ejemplo, la incapacidad de dar nombre a animales, aunque está intacta su facultad de nombrar otros seres vivos así como objetos. Una persona con lesión parietal izquierda ha tenido dificultad con la segunda mitad de las palabras, pero no con la primera. Algunos individuos con lesiones parietooccipitales escriben sólo consonantes y omiten las vocales. El perfil que emerge de estudios de este tipo es el de procesamiento seriado preciso de la información en áreas cerebrales localizadas. Los resultados de nuevas investigaciones de este tipo seguramente ampliarán en alto grado los conocimientos de las funciones de la neocorteza.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La memoria a largo plazo se divide en explícita (declarativa) e implícita (no declarativa). La primera se subdivide en semántica y episódica. La segunda, a su vez, en el uso de sensibilización, procedimientos, aprendizaje asociativo y aprendizaje no asociativo.
- La memoria declarativa o explícita comprende la intervención del hipocampo y del lóbulo temporal medial para su retención. La sensibilización depende de la neocorteza. La memoria funcional depende de la amígdala en lo que respecta a las respuestas emocionales y del cerebelo para las motoras. El aprendizaje no asociativo depende de varias vías reflejas.
- La plasticidad sináptica es la capacidad del tejido neuronal para cambiar, tal como se refleja en la potenciación a largo plazo o LTP (mayor eficacia de la actividad sináptica) o la depresión a largo plazo (LTD o disminución de la eficacia de la actividad sináptica) después de uso ininterrumpido. La habituación es una forma sencilla del aprendizaje en el cual un estímulo neutro se repite innumerables veces. La sensibilización es la generación duradera de respuestas postsinápticas intensificadas una vez que un estímulo al cual el sujeto se habituó "es confrontado" una o varias veces con un estímulo nocivo.
- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por pérdida progresiva de la memoria a corto plazo, seguida de disminución general de la función cognitiva. Los signos citopatológicos característicos de dicha enfermedad son los "remolinos" de neurofibrillas intracelulares y las placas seniles extracelulares.
- Los hemisferios categórico y representacional se ocupan de los procesos de análisis seriado y de las relaciones visuoespaciales,

respectivamente. Las lesiones en el primero originan trastornos de lenguaje y las que ocurren en el segundo, astereognosia.

- Las afasias son anomalías de las funciones del lenguaje, causadas por lesiones en el hemisferio categórico; se les clasifica en fluidas (área de Wernicke); no fluidas (área de Broca), y anómicas (circunvolución angular), con base en el sitio donde se hallan las lesiones cerebrales.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Varón de 17 años que experimentó lesión encefálica traumática como consecuencia de un accidente motociclístico. Estuvo inconsciente y fue llevado en forma inmediata a la sala de urgencias del hospital local. Se le practicaron una tomografía computarizada e intervenciones apropiadas. Seis meses después aún tenía déficit de la memoria. ¿Cuál de los siguientes planteamientos pares es acertado en cuanto a la relación entre una zona cerebral y un tipo de memoria?
   A) Hipocampo y memoria implícita.
   B) Neocorteza y aprendizaje por asociación.
   C) Lóbulo temporal medial y memoria explícita o declarativa.
   D) Circunvolución angular y memoria funcional.
   E) Núcleo estriado y sensibilización.
2. El quiasma óptico y el cuerpo calloso fueron seccionados en un perro y se le cubrió el ojo izquierdo para enseñar al animal a ladrar cuando miraba un cuadrado rojo. Como paso siguiente se invirtió la maniobra, es decir, se descubrió el ojo derecho y se cubrió el izquierdo. En tal situación el animal:
   A) no reaccionará al cuadrado rojo porque ya no genera impulsos que lleguen a la corteza occipital derecha.
   B) no reaccionará al cuadrado rojo porque el animal tiene hemianopia bitemporal.
   C) no reaccionará al cuadrado rojo si también se seccionó la comisura posterior.
   D) reaccionará al cuadrado rojo sólo después de "nuevo adiestramiento".
   E) reaccionará rápidamente al cuadrado rojo a pesar de que no tiene impulsos que lleguen a la corteza occipital izquierda.
3. Varón de 32 años que tuvo epilepsia del lóbulo temporal medial por más de 10 años; lo que causó pérdida de la función del hipocampo en ambos lados. Como consecuencia cabría esperar que el paciente presentara:
   A) desaparición de los recuerdos lejanos.
   B) pérdida de la memoria funcional activa.
   C) pérdida de la capacidad de codificar hechos del pasado reciente, en la memoria a largo plazo.
   D) pérdida de la capacidad de recordar caras y formas, pero no de recordar palabras impresas o habladas.
   E) generación de respuestas emocionales inapropiadas cuando se recuerden hechos del pasado reciente.
4. Una mujer de 70 años sufrió una caída en un tramo de escaleras y se golpeó la cabeza en el borde de concreto de la acera. El traumatismo le produjo una hemorragia intracraneal intensa. Las manifestaciones que podría presentar dependen del área más afectada del cerebro. ¿Cuál de los siguientes pares de respuestas es *incorrecto*?
   A) Daño del lóbulo parietal en el hemisferio "representativo": desatención y descuido unilateral.
   B) Pérdida de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y zonas afines del prosencéfalo: pérdida de la memoria reciente.
   C) Daño de los cuerpos mamilares: pérdida de la memoria reciente.
   D) Daño de la circunvolución angular en el hemisferio "categórico": afasia no fluida.
   E) Daño del área de Broca en el hemisferio "categórico": habla lenta.
5. El hemisferio representativo es mejor que el categórico en:
   A) funciones del lenguaje.
   B) identificación de objetos por su forma.
   C) comprensión de palabras impresas.
   D) comprensión de palabras habladas.
   E) cálculos matemáticos.
6. Mujer de 67 años que mostró una apoplejía que lesionó el extremo posterior de la circunvolución temporal superior. La lesión del área de Wernicke en el hemisferio categórico origina:
   A) que haya perdido su memoria a corto plazo.
   B) experimente afasia no fluida en la cual ella emite una voz lenta y trémula.
   C) muestre el fenómeno de *déjà vu*.
   D) hable rápidamente pero con palabras poco comprensibles, lo cual es característico de la afasia fluida.
   E) pérdida de la capacidad de identificar caras, situación llamada prosopagnosia.
7. De las sustancias, estructuras o funciones siguientes: ¿cuál es la que tiene menor posibilidad de intervenir en la generación de LTP?
   A) NO.
   B) Ca^{2+}.
   C) Receptores de NMDA.
   D) Hiperpolarización de la membrana.
   E) Despolarización de la membrana.
8. Una mujer de 79 años presentó dificultad para reconocer el camino de regreso a su casa después de caminatas matinales. El esposo también percibió que tardaba mucho más en hacer sus labores cotidianas en el hogar y parecía estar confusa. Él pensó que se debía sólo a la "vejez", pero también teme que pudiera ser manifestación de la enfermedad de Alzheimer. De los planteamientos siguientes: ¿cuál es el signo definitivo de dicha enfermedad?
   A) Pérdida de la memoria a corto plazo.
   B) La presencia de "marañas" de neurofibrillas intracelulares y placas neuríticas extracelulares con un centro de péptidos de β-amiloide.
   C) Mutación en los genes que codifican la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21.
   D) Inversión rápida de signos con el empleo de inhibidores de acetilcolinesterasa.
   E) Desaparición de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Aimone JB, Wiles J, Gage FH: Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. Neuron 2009;61:187.

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J: *The Hippocampus Book.* Oxford University Press, 2007.

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. Nature Rev Neurosci 2008;9:182.

Eichenbaum H: A cortical-hippocampal system for declarative memory. Nat Neurosci Rev 2000;1:41.

Goodglass H: *Understanding Aphasia.* Academic Press, 1993.

Ingram VM: Alzheimer's disease. Am Scientist 2003;91:312.
Kandel ER: The molecular biology of memory: A dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1028.
LaFerla FM, Green KN, Oddo S: Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature Rev Neurosci 2007;8:499.
Ramus F: Developmental dyslexia: Specific phonological defect or general sensorimotor dysfunction. Curr Opin Neurobiol 2003;13:212.
Russ MD: Memories are made of this. Science 1998;281:1151.
Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 1999;399 (Suppl): A23.
Shaywitz S: Dyslexia. N Engl J Med 1998;338:307.
Squire LR, Stark CE, Clark RE: The medial temporal lobe. Annu Rev Neurosci 2004;27:279.
Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc Natl Acad Sci 1996;93:13515.

SECCIÓN III

Fisiología endocrina y de la reproducción

INTRODUCCIÓN A LA NEUROFISIOLOGÍA

La función que desempeña el sistema endocrino es mantener la homeostasis de todo el cuerpo y esto se logra mediante la coordinación de vías de señalización hormonal que regulan la actividad celular en los órganos terminales de todo el organismo. Los mecanismos endocrinos también se ocupan de la capacidad de los seres humanos para procrear y de la maduración sexual que es necesaria para esta función. Las **glándulas endocrinas** características están dispersas en todo el organismo y secretan **hormonas** hacia el sistema circulatorio, por lo general mediante la secreción hacia el líquido intersticial sin mediar conductos. Los **órganos efectores** expresan receptores que se unen a la hormona específica para iniciar una respuesta celular. El sistema endocrino puede contrastarse con la regulación neural de las funciones que se abordaron en la sección previa. Los efectores endocrinos suelen proporcionar una regulación "transmitida" de múltiples tejidos y órganos en forma simultánea en la que la especificidad es proporcionada por la expresión de receptores relevantes. Un cambio en las condiciones ambientales, por ejemplo, a menudo precisa una respuesta integrada a través de muchos órganos y sistemas. Por otra parte, la regulación neural, suele tener una delimitación espacial fina, como la capacidad para contraer apenas un solo músculo. No obstante, los dos sistemas deben funcionar en colaboración para permitir la estabilidad minuto a minuto y también a largo plazo del medio interno del cuerpo.

Las hormonas son los mensajeros solubles del sistema endocrino y se clasifican en esteroides, péptidos y aminas (caps. 1 y 2). Las hormonas esteroides pueden cruzar la membrana plasmática lipídica de las células y por lo general se unen a receptores intracelulares. Las hormonas peptídicas y aminas se unen a receptores presentes en la superficie celular. Las hormonas esteroides son producidas por la corteza suprarrenal (cap. 20), las gónadas, los testículos (cap. 23) y los ovarios (cap. 22), además de las hormonas esteroides que se sintetizan por la placenta durante el embarazo (cap. 22). Las hormonas aminas son derivados del aminoácido tirosina y son sintetizadas por la glándula tiroides (cap. 19) y la médula suprarrenal (cap. 20). Es interesante que la hormona tiroidea derivada de la tirosina funcione más como un esteroide que como una hormona peptídica al unirse a un receptor intracelular. No obstante, la mayor parte de las hormonas son péptidos y por lo general se sintetizan como preprohormonas antes de ser desdobladas primero para formar prohormonas en el retículo endoplásmico y luego en la hormona activa en las vesículas secretoras.

Las enfermedades del sistema endocrino son múltiples. De hecho, los trastornos endocrinos y metabólicos figuran entre los padecimientos más frecuentes en países desarrollados, sobre todo cuando la nutrición y el acceso a los servicios de atención a la salud son generosos y se identifica a los individuos con alto riesgo mediante la detección sistemática. Se presentan por lo menos 11 trastornos endocrinos y metabólicos en 5% o más de la población estadounidense adulta, entre ellos, diabetes mellitus, osteopenia, dislipidemia, síndrome metabólico y tiroiditis. Por ejemplo, la diabetes tipo 2 es uno de los padecimientos endocrinos más frecuentes del siglo XXI y conlleva una incapacidad del organismo para responder a la insulina. La hiperglucemia consecutiva lesiona muchos tejidos y da por resultado complicaciones secundarias (cap. 24). En gran parte, la prevalencia considerable y creciente de diabetes y otros trastornos metabólicos se basa en la gran prevalencia de obesidad que se observa en los países desarrollados, de manera que hasta un tercio de la población adulta estadounidense se considera en la actualidad obesa y dos tercios con preobesidad. En realidad, con base en un estudio de 2009, la obesidad también afecta a 28% de los niños estadounidenses de 12 a 17 años y si bien es muy baja la prevalencia actual de la diabetes tipo 2 en niños, es de esperar que ésta aumente en forma correspondiente. Asimismo, diversos trastornos endocrinos son más frecuentes en grupos étnicos específicos, o en uno de los géneros sexuales. En general, la morbilidad de los trastornos endocrinos y metabólicos, con sus manifestaciones y complicaciones diversas, representa una crisis de salud pública importante e incluso resalta una escasez nacional evidente de endocrinólogos capacitados. En consecuencia, muchos trastornos endocrinos deben ser atendidos por médicos de atención primaria.

CAPÍTULO

16

Conceptos básicos de la regulación endocrina

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las hormonas y la forma en que contribuyen a los mecanismos homeostáticos de todo el cuerpo.
- Comprender las características químicas de las diferentes clases de hormonas y de qué forma determina esto su mecanismo de acción en las células blanco.
- Definir cómo se sintetizan y secretan las hormonas por las células de las glándulas endocrinas, lo cual comprende la forma en que las hormonas peptídicas se desdoblan a partir de precursores de mayor tamaño molecular.
- Explicar la importancia de los transportadores de proteína en la sangre para las hormonas hidrófobas y los mecanismos que determinan las concentraciones de hormonas libres en la circulación.
- Comprender los principios de control retroalimentario de liberación de las hormonas y su importancia para la homeostasis.
- Comprender los principios que determinan los estados patológicos resultantes de la producción excesiva o insuficiente de hormonas clave.

INTRODUCCIÓN

En esta sección del texto se abordan las diversas glándulas endocrinas que controlan la función de múltiples órganos y sistemas del cuerpo. En general, la fisiología endocrina se ocupa del mantenimiento de diversos aspectos de la **homeostasis**. Los mediadores de tales mecanismos de control son factores solubles que se conocen como **hormonas**. La palabra hormona se deriva del griego *horman*, que significa poner en movimiento. Como preparación para las descripciones específicas de los diversos sistemas endocrinos y sus hormonas, en este capítulo se revisan algunos conceptos de la regulación endocrina que son comunes a todos los sistemas.

Otra característica de la fisiología endocrina que cabe tener presente es que, a diferencia de otros sistemas fisiológicos que se abordan en esta obra, el sistema endocrino no se puede definir claramente a lo largo de líneas anatómicas; más bien, éste es un sistema de glándulas distribuido y de mensajeros circulantes que a menudo es estimulado por el sistema nervioso central o el sistema nervioso autónomo.

EVOLUCIÓN DE LAS HORMONAS Y SUS ACCIONES SOBRE LAS CÉLULAS TERMINALES (BLANCO)

Como se señaló en la introducción a esta sección, las hormonas comprenden esteroides, aminas y péptidos. Las hormonas peptídicas son con mucho las más numerosas. Muchas hormonas se agrupan en familias que reflejan sus semejanzas estructurales así como las similitudes de los receptores que activan. Sin embargo, el número de hormonas y su diversidad aumenta conforme se avanza de las formas de vida simple hasta las más complejas, lo que refleja las dificultades añadidas para lograr la homeostasis en los organismos más complejos. Por ejemplo, algunas de las hormonas peptídicas son heterodímeros que comparten una cadena α común y la especificidad la confiere la cadena β. En el caso específico de la hormona estimulante de tiroides (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) hay indicios de que las cadenas β distintivas se originan en una serie de duplicaciones de un gen ancestral común. Aún más, para éstas y otras hormonas, dicha evolución molecular implica la necesidad de que también evolucionen los receptores de las hormonas a fin de que permitan la propagación de las acciones y la especificidad de la hormona. Esto se logró mediante la evolución concomitante de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y las cinasas de tirosina de receptor que median los efectos de hormonas peptídicas y aminas que actúan sobre la superficie celular (cap. 2). No obstante, las relaciones ancestrales subyacentes a veces vuelven a surgir en la reactividad cruzada que puede observarse cuando las hormonas aumentan a concentraciones extraordinariamente altas (p. ej., tumores endocrinos).

Las hormonas esteroides y tiroideas se distinguen por sus puntos de acción predominantemente intracelulares, ya que pueden difundirse libremente a través de la membrana celular. Se unen a una familia de proteínas en gran parte citoplásmicas que se conocen como receptores nucleares. Tras la unión al ligando, el complejo receptor-ligando se traslada al núcleo donde se homodimeriza y se asocia a un receptor nuclear unido a un ligando distinto para formar un heterodímero. En cualquier caso, el dímero se une al DNA para incrementar o disminuir la transcripción génica en el tejido terminal. Los miembros individuales de la familia de receptores nucleares tienen un grado considerable de homología, lo que tal vez implica un gen ancestral común, y comparten muchos dominios funcionales, como los dedos de zinc que permiten la unión al DNA. Sin embargo, las variaciones de la secuencia permiten la especificidad por ligando y también la unión a motivos de DNA específicos. De esta manera, la transcripción de genes específicos es regulada por hormonas individuales.

SECRECIÓN HORMONAL

SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO

La regulación de la síntesis hormonal depende desde luego de su naturaleza química. En el caso de las hormonas peptídicas y también de los receptores de hormona, la síntesis es controlada de manera predominante al nivel de la transcripción. Por lo que respecta a las hormonas aminas y esteroides, la síntesis es controlada de manera indirecta regulando la producción de enzimas sintéticas clave, y también por la disponibilidad de sustrato.

Es interesante que la mayor parte de hormonas peptídicas al principio se sinteticen como cadenas polipeptídicas mucho más grandes y luego se procesen en el interior de la célula por proteasas específicas para generar la molécula de hormona final. En algunos casos, varias hormonas se derivan del mismo precursor inicial, lo que depende de los pasos específicos del procesamiento que se presentan en un determinado tipo de célula. Al parecer esto brinda un grado de “economía” genética. También es notable que los propios precursores hormonales sean típicamente inactivos. Este puede ser un mecanismo que proporcione una medida adicional del control regulador o, en el caso de las hormonas tiroideas, puede determinar la zona de máxima disponibilidad hormonal.

La síntesis de todas las proteínas y los péptidos señalados con anterioridad está sujeta a los mecanismos normales de control transcripcional que tienen lugar en la célula (cap. 2). Además, se prevé la regulación muy específica por otras hormonas, ya que las regiones reguladoras de muchos genes de hormonas peptídicas contienen motivos de fijación para los receptores nucleares antes señalados. Por ejemplo, la hormona tiroidea suprime directamente la expresión de TSH a través del receptor de hormona tiroidea. Tales mecanismos específicos para regular la transcripción hormonal son esenciales para la función de los circuitos de retroalimentación, como se describe con más detalle más adelante. En algunos casos, la abundancia de algunas hormonas también es regulada a través de efectos sobre la traducción. Por ejemplo, el incremento de las concentraciones de glucosa en la circulación estimula la traducción de mRNA de insulina. Estos efectos son mediados por la capacidad de la glucosa para aumentar la interacción del mRNA de insulina con proteínas de unión a RNA específicas, que aumentan su estabilidad y favorecen su traducción. El efecto neto es la regulación más precisa y oportuna de las concentraciones de insulina, y por tanto de metabolismo energético, que lo que se lograría sólo con la regulación transcripcional.

Los precursores de hormonas peptídicas son procesados por medio del aparato celular que controla las proteínas destinadas a exportación, lo que comprende el tránsito a través de microvesículas específicas donde la forma polipeptídica puede desdoblarse en las hormonas activas finales. Las hormonas maduras también están sujetas a diversos pasos de procesamiento postraduccional (como la glucosilación), que pueden influir en su actividad biológica final o en su estabilidad en la circulación. Por último, todas las hormonas entran en la vía secretora inespecífica o regulada (cap. 2).

SECRECIÓN

La secreción de muchas hormonas es a través de un proceso de exocitosis de gránulos almacenados, como se señaló en el capítulo 2. El aparato exocitótico es activado cuando el tipo de célula que sintetiza y almacena la hormona en cuestión es activado por una señal específica, por ejemplo, un neurotransmisor o un factor liberador de péptido. Sin embargo, hay que contrastar la secreción de las hormonas almacenadas con la de aquellas que se liberan de manera continua por difusión (p. ejem., esteroides). El control de la secreción de estas últimas moléculas ocurre a través de influencias cinéticas sobre las enzimas sintéticas o proteínas transportadoras que intervienen en la producción de hormonas. Por ejemplo, la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR) es una proteína lábil cuya expresión, activación y desactivación es regulada por cascadas de señalización intracelular y sus efectores, tales como diversas proteínas cinasas y fosfatasas. La StAR transporta el colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria. Debido a que éste es un primer paso que limita la rapidez de la síntesis del precursor esteroide, pregnenolona, este arreglo permite cambios en la velocidad de la síntesis de esteroide, y por tanto en su secreción, en respuesta a señales homeostáticas como son las hormonas tróficas, las citocinas y el estrés **(fig. 16-1)**.

Una complejidad adicional relativa a la secreción hormonal tiene que ver con el hecho de que algunas hormonas son secretadas de manera intermitente o pulsátil. Las tasas de secreción pueden incrementarse al máximo y disminuir en relación con los ritmos circadianos, en respuesta a los horarios de las comidas o según lo regulan otros factores generadores de patrones cuya periodicidad puede fluctuar desde milisegundos hasta años. La secreción intermitente suele relacionarse con la actividad de osciladores en el hipotálamo que regulan el potencial de membrana de las neuronas, secretando a su vez factores liberadores de hormonas hacia el sistema portal hipotálamo-hipofisario que luego producen la liberación de las hormonas hipofisarias y la activación consecuente de otras glándulas de forma intermitente (caps. 17 y 18). Hay pruebas de que estos pulsos hormonales transmiten información diferente a los tejidos terminales (blanco) sobre los que actúan hasta que la exposición constante a una sola concentración de la hormona. Desde una perspectiva terapéutica, la secreción pulsátil puede plantear dificultades si, a causa de la deficiencia, resulta necesario reemplazar una hormona específica que normalmente es secretada de esta manera.

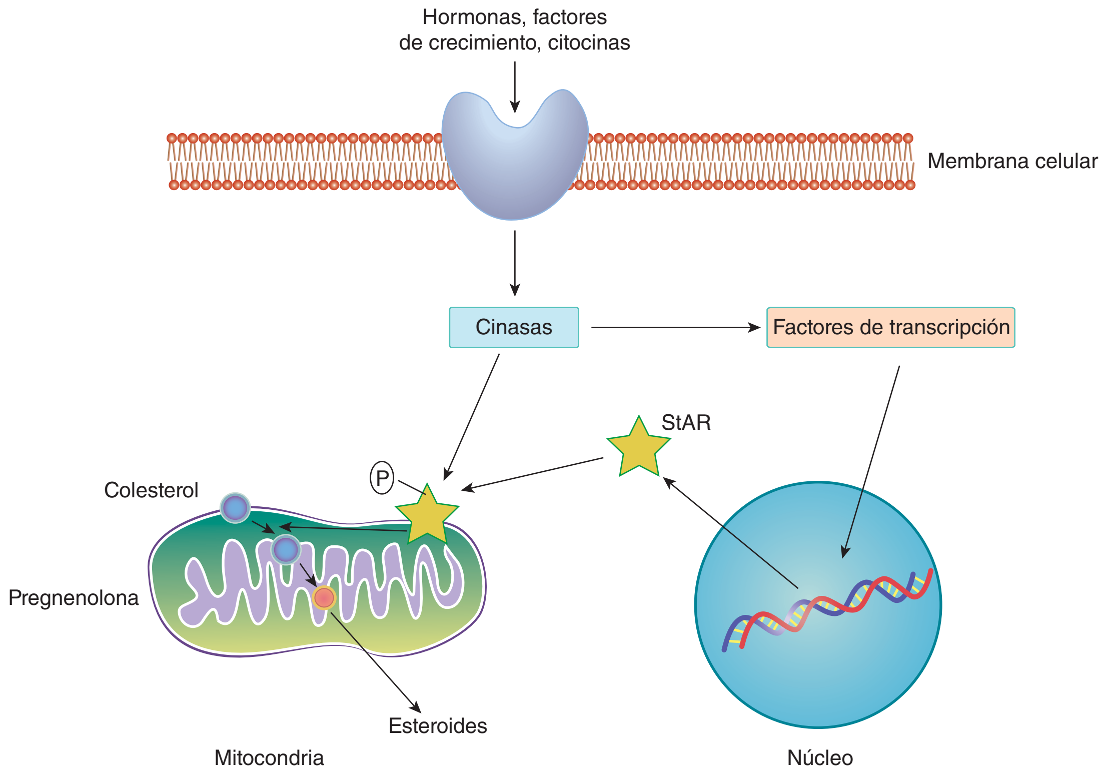

Hormonas, factores
de crecimiento, citocinas
Membrana celular
Cinasas
Factores de transcripción
StAR
P
Colesterol
Pregnenolona
Esteroides
Mitocondria
Núcleo

FIGURA 16-1 Regulación de la biosíntesis de esteroides por la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR). Las señales extracelulares activan a las cinasas intracelulares que, a su vez, fosforilan factores de transcripción que regulan por incremento la expresión de StAR. La StAR es activada por la fosforilación y facilita el transporte de colesterol desde la capa de la membrana mitocondrial externa a la interna. Esto permite luego la entrada del colesterol en la vía biosintética de esteroides, comenzando con la pregnenolona.

TRANSPORTE SANGUÍNEO DE HORMONAS

Además de la tasa de secreción y sus características (constante frente a pulsátil), diversos factores influyen en las concentraciones circulantes de hormonas. Éstos comprenden las tasas de degradación hormonal o de absorción, la unión a receptores y la disponibilidad de receptores, así como la afinidad de una determinada hormona por transportadores plasmáticos (fig. 16-2). La estabilidad influye en la vida media circulante de una determinada hormona y tiene repercusiones terapéuticas para la hormonoterapia restitutiva, además de las planteadas por la secreción pulsátil, como se señaló antes.

Los transportadores plasmáticos de hormonas específicas desempeñan diversas funciones importantes. En primer lugar, son un reservorio de hormonas inactivas y por tanto representan una reserva hormonal. Suele evitarse la degradación o absorción de hormonas ligadas. Por consiguiente, la reserva de hormonas ligadas permite que las fluctuaciones de las concentraciones hormonales sean suaves en el curso del tiempo. Los transportadores plasmáticos también restringen el acceso de hormonas a algunos lugares. Por último, los transportadores plasmáticos son decisivos para modular las concentraciones de la hormona libre en cuestión. Es típico que sólo la hormona libre tenga actividad biológica en los tejidos terminales o que pueda mediar la regulación retroalimentaria (véase adelante) pues es la única forma posible de lograr acceso al espacio extravascular.

Las catecolaminas y la mayor parte de las hormonas peptídicas son solubles en el plasma y se transportan como tales. En cambio, las

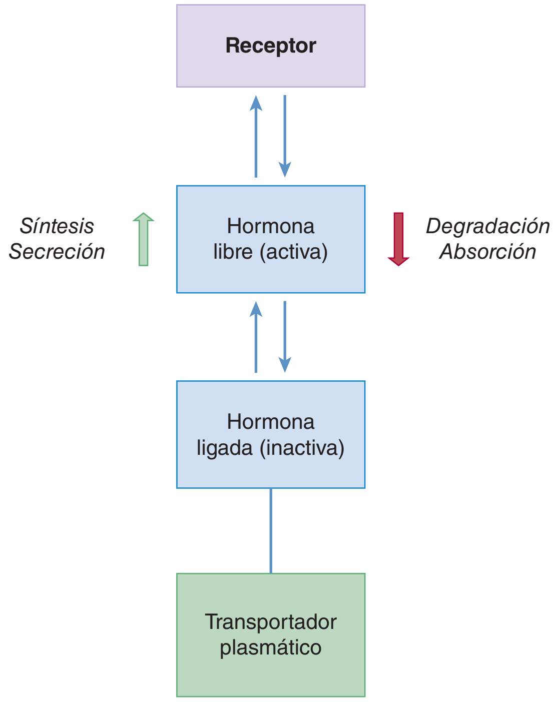

Receptor
Síntesis
Secreción
Hormona
libre (activa)
Degradación
Absorción
Hormona
ligada (inactiva)
Transportador
plasmático

FIGURA 16-2 Resumen de los factores que determinan la concentración de hormonas que circulan libremente en el torrente sanguíneo. Se muestran los factores que aumentan (*flecha verde hacia arriba*) o disminuyen (*flecha roja hacia abajo*) las concentraciones hormonales. Las hormonas libres también se equilibran con las formas unidas a receptores o proteínas transportadoras plasmáticas.

hormonas esteroides son hidrófobas y en su mayor parte están unidas a las proteínas de gran tamaño llamadas **proteínas de unión a esteroides** (SBP, *steroid binding proteins*), que son sintetizadas en el hígado. En consecuencia, sólo pequeñas cantidades de la hormona libre están disueltas en el plasma. En concreto, la **globulina fijadora de hormona sexual** (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) es una glucoproteína que se une a las hormonas sexuales, testosterona y 17β-estradiol. La transcortina se une a la progesterona, el cortisol y otros corticoesteroides.

El complejo SBP-hormona y la hormona libre se encuentran en equilibrio en el plasma y sólo la hormona libre puede difundirse a través de membranas celulares. Las SBP tienen tres funciones principales: aumentan la solubilidad de las hormonas de base lipídica en la sangre y disminuyen la rapidez de eliminación de hormona en la orina al evitar que las hormonas se filtren en el riñón, según se señaló antes. Representan una fuente de hormonas en la circulación sanguínea que puede liberar hormona libre a medida que se modifica el equilibrio. Se deduce que una manera adicional de regular la disponibilidad de hormonas que se unen a las proteínas transportadoras, como los esteroides, consiste en regular la expresión y la secreción de las propias proteínas transportadoras. Es un mecanismo decisivo que, por ejemplo, regula la disponibilidad de hormonas tiroideas (cap. 19).

En condiciones fisiopatológicas algunos fármacos pueden alterar las concentraciones de proteínas transportadoras o desplazar hormonas que se unen a ellas. Además, algunas proteínas transportadoras se unen a múltiples hormonas (p. ej., SHBG). Tales observaciones pueden tener repercusiones clínicas en la homeostasis endocrina, ya que se necesitan hormonas libres para la retroalimentación y el control de sus tasas de síntesis y secreción (véase adelante).

Por último, la relación anatómica de los lugares de liberación y acción de las hormonas puede tener participación clave en su regulación. Por ejemplo, diversas hormonas son destruidas en su paso por la circulación pulmonar o el hígado. Esto puede reducir de manera notable el tiempo de acción de una determinada hormona.

ACCIÓN DE LAS HORMONAS

Como se describe en capítulos subsiguientes, las hormonas ejercen una amplia gama de acciones distintivas sobre un enorme número de células terminales para efectuar cambios en el metabolismo, liberar otras hormonas y sustancias reguladoras, efectuar cambios en la actividad de los conductos iónicos y para el crecimiento celular, entre otras **(Recuadro clínico 16-1)**. Por último, la acción concertada de las hormonas en el organismo asegura el mantenimiento de la homeostasis. De hecho, todas las hormonas afectan en cierto grado a la homeostasis. Sin embargo, un subgrupo de hormonas, según se muestra en el **cuadro 16-1**, son factores clave que contribuyen a la homeostasis. Éstos comprenden hormona tiroidea, cortisol, hormona paratiroidea, vasopresina, los mineralocorticoides y la insulina. En los capítulos subsiguientes se describen con detalle los efectos biológicos precisos de estas moléculas.

Las hormonas hidrófilas, incluidos los péptidos y las catecolaminas, ejercen sus efectos agudos al unirse a los receptores de superficie celular. La mayor parte de éstas pertenecen a la familia de los GPCR. Por otra parte, las hormonas hidrófobas, ejercen sus acciones de manera predominante a través de receptores nucleares. Existen dos clases de receptores nucleares que son importantes en fisiología endocrina. El primero de éstos provee por estimulación directa de la transcripción a través de la inducción de la fijación de un coactivador transcripcional cuando se fija ligando hormonal. En la segunda clase, la unión de la hormona desencadena un desalojamiento simultáneo de un correpresor transcripcional y reclutamiento de un coactivador. La última clase de receptor permite una gama dinámica más amplia de regulación de los genes a los que se dirige la hormona en cuestión.

RECUADRO CLÍNICO 16-1

Cáncer de mama

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres y cada año se diagnostican en todo el mundo alrededor de 1 millón de casos nuevos. La proliferación de más de dos tercios de los tumores de mama es impulsada por la hormona ovárica, estrógeno, por el hecho de que las células tumorales expresan altas concentraciones de receptores de estrógenos (ER) modificados después de la traducción. Se ha sabido por más de 100 años la importancia clínica de estos hallazgos moleculares, desde que el cirujano escocés, sir Thomas Beatson informó retraso del avance de la enfermedad en pacientes con carcinoma de mama avanzado tras la extirpación de sus ovarios. En tiempos modernos, la determinación de si un carcinoma de mama en concreto es o no es **positivo para ER**, es una prueba diagnóstica decisiva útil como guía para las decisiones terapéuticas, y también como un factor pronóstico importante. Los tumores que expresan ER suelen ser de grado menos avanzado y las pacientes con estos tumores tienen una mejor tasa de supervivencia (aunque esto último posiblemente se deba, al menos en parte, a la disponibilidad de opciones de tratamiento excelente para los tumores que expresan ER en comparación con los que no expresan ER (véase adelante).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tumores de mama que responden a estrógenos dependen de la presencia de la hormona para su crecimiento. En estos tiempos modernos, a las células se les puede privar de los efectos del estrógeno por medios farmacológicos, en vez de recurrir a la ovariectomía. El **tamoxifeno** y compuestos relacionados inhiben de manera específica el receptor y también pueden acelerar su degradación. En las mujeres posmenopáusicas, en las que el estrógeno se deriva del metabolismo de la testosterona en los tejidos extragonadales más que de los ovarios, los **inhibidores de aromatasa** inhiben la conversión de andrógenos en estrógenos y de esta manera privan a las células tumorales de su señal decisiva para la proliferación persistente.

CUADRO 16-1 Principales hormonas que contribuyen a la homeostasis

Hormona	Fuente	Acción
Hormona tiroidea	Tiroides	Controla el metabolismo basal en casi todos los tejidos
Cortisol	Corteza suprarrenal	Metabolismo energético; acción permisiva para otras hormonas
Mineralocorticoides	Corteza suprarrenal	Regula el volumen plasmático a través de efectos en los electrólitos séricos
Vasopresina	Hipófisis posterior	Regula la osmolalidad plasmática a través de efectos en la excreción de agua
Hormona paratiroidea	Paratiroides	Regula las concentraciones de calcio y fósforo
Insulina	Páncreas	Regula la concentración plasmática de glucosa

En los últimos años, ha resultado evidente que diversos receptores de esteroides y otras hormonas hidrófobas son extranucleares y algunos pueden estar presentes incluso en la superficie celular. La caracterización de tales receptores a un nivel molecular, sus vías de señalización asociadas y de hecho las pruebas de su existencia se han complicado por la capacidad de las hormonas hidrófobas para difundirse de manera relativamente libre hacia todos los espacios celulares. Se ha propuesto que estos **receptores extranucleares**, algunos de los cuales tienen una relación estructural o aun son idénticos a los receptores nucleares más característicos, median las respuestas rápidas a los esteroides y a otras hormonas que no precisan alteraciones de la transcripción génica. Por tanto, los efectos fisiológicos en estos receptores pueden ser diferentes de los que característicamente se relacionan con una determinada hormona. Se están acumulando pruebas, por ejemplo, de que los receptores para estrógeno en la membrana plasmática pueden mediar la vasodilatación arterial aguda y también reducir la hipertrofia cardiaca en condiciones fisiopatológicas. Funciones como éstas contribuyen a las diferencias de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En cualquier caso, este campo activo de investigación biomédica posiblemente ampliará nuestros horizontes en relación con la gama completa de acción de las hormonas esteroides.

PRINCIPIOS DEL CONTROL POR RETROALIMENTACIÓN

Un principio general que es decisivo para la fisiología endocrina es el de la **regulación por retroalimentación**; éste postula que la respuesta de las células blanco a la acción hormonal "retroalimenta" subsiguientemente para controlar el órgano endocrino desencadenante. La retroalimentación puede regular la liberación adicional de la hormona mediante un circuito de retroalimentación negativa o (más rara vez) positiva. La retroalimentación positiva tiene que ver con la intensificación o la estimulación continuada del mecanismo/estímulo de liberación original. Tales mecanismos realmente sólo se observan cuando es necesario obtener el impulso para un desenlace final, como el parto. La retroalimentación negativa es un mecanismo de control mucho más frecuente y consiste en la inhibición o la amortiguación del mecanismo o estímulo de liberación hormonal inicial. En la figura 16-3 se muestra un esquema general de la inhibición por retroalimentación de los ejes endocrinos.

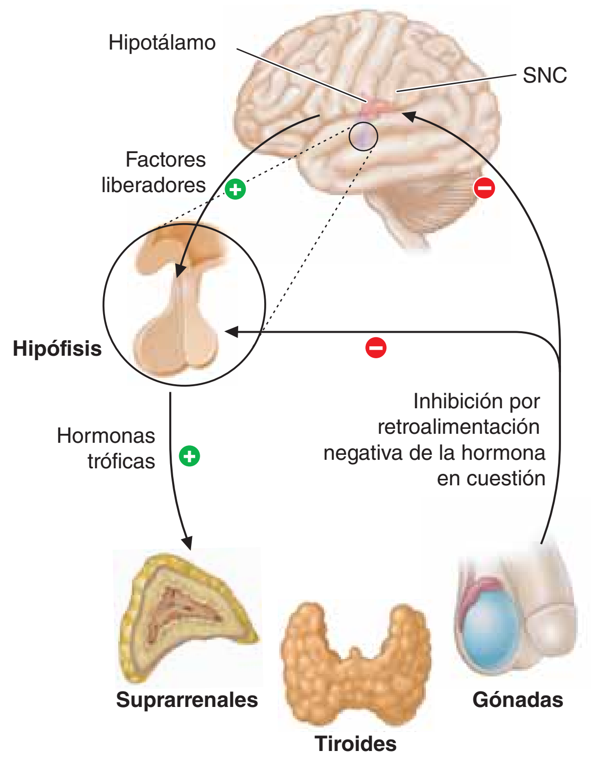


FIGURA 16-3 Resumen de los circuitos de retroalimentación que regulan los ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central. (Reproducida con autorización de Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology* 2nd ed. McGraw-Hill, 2010.)

En general, el sistema endocrino utiliza una red de respuestas de retroalimentación para mantener un estado de equilibrio. Este último puede explicarse utilizando la osmolalidad sanguínea como un ejemplo (fig. 16-4). La osmolalidad de la sangre del ser humano debe mantenerse dentro de un intervalo fisiológico de 275 a 299 mosm y para mantener la homeostasis esta variable no debe superar ese intervalo. A fin de asegurarse de que la osmolalidad no cambie en el contexto de un sistema abierto, operan procesos que añadirán o retirarán agua del sistema para garantizar una osmolalidad constante. La osmolalidad de la sangre aumenta con la deshidratación y disminuye con la sobrehidratación. Si la osmolalidad de la sangre aumenta fuera del intervalo ideal (en 10 mosm o más), se activan los osmorreceptores. Éstos favorcen la liberación de la hormona peptídica vasopresina hacia la circulación (por la hipófisis), la cual actúa sobre el túbulo colector renal e incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática al agua a través de la inserción de una proteína llamada acuaporina. El agua luego es desplazada de la orina hacia la circulación mediante un transporte transcelular. La resorción de agua de la orina a la sangre restablece el intervalo fisiológico de la osmolalidad de la sangre. La disminución de la osmolalidad sanguínea ejerce luego una retroalimentación negativa sobre las células del hipotálamo y la hipófisis y se inhibe la liberación de vasopresina, lo

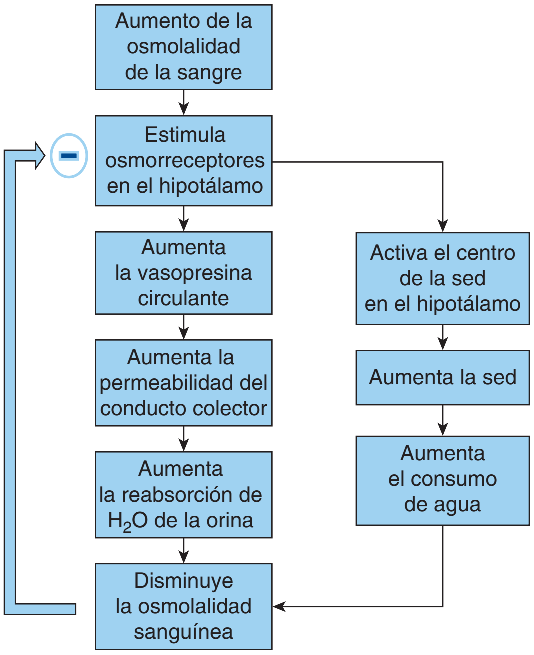

Aumento de la osmolalidad de la sangre
Estimula osmorreceptores en el hipotálamo
−
Aumenta la vasopresina circulante
Aumenta la permeabilidad del conducto colector
Aumenta la reabsorción de H_2O de la orina
Disminuye la osmolalidad sanguínea
Activa el centro de la sed en el hipotálamo
Aumenta la sed
Aumenta el consumo de agua

FIGURA 16-4 Circuito de retroalimentación que garantiza la homeostasis de la osmolalidad sanguínea. Un incremento de la osmolalidad sanguínea desencadena el mecanismo de la sed, así como la conservación renal de agua por medio de la liberación de vasopresina por el hipotálamo. Los dos resultados disminuyen y normalizan de nuevo la osmolalidad sanguínea, lo cual produce retroalimentación para terminar la señalización hipotalámica.

que significa que se reduce la reabsorción de agua de la orina. En el capítulo 38 se encuentran más detalles de esta colaboración entre los riñones, el hipotálamo y la hipófisis.

Los sistemas de control por retroalimentación negativa como los que ya se mencionaron, son los sistemas de retroalimentación u homeostáticos más frecuentes en el organismo. Otros ejemplos son la regulación de la temperatura (cap. 17) y la regulación de la concentración sanguínea de glucosa (cap. 24). Los circuitos de control mediante retroalimentación también proporcionan estrategias diagnósticas para valorar a los pacientes en quienes se sospechan trastornos endocrinos. Por ejemplo, cuando se valora el hipotiroidismo, las concentraciones normales de TSH (cap. 19) tienden a descartar un defecto primario al nivel de la propia glándula tiroides y más bien señalan que se debiera buscar un defecto de la adenohipófisis. Por el contrario, si hay incremento de la TSH, esto indica que se ha perdido la capacidad normal de la hormona tiroidea circulante para suprimir la síntesis de TSH, lo cual probablemente se deba a una reducción de la capacidad de la glándula tiroides para sintetizar la hormona (Recuadro clínico 16-2).

TIPOS DE TRASTORNOS ENDOCRINOS

Es pertinente analizar de manera breve los tipos de estados patológicos en los que se puede alterar la fisiología endocrina. En los capítulos subsiguientes se revisan detalles adicionales de estos estados patológicos.

DEFICIENCIA HORMONAL

Las deficiencias de hormonas particulares son muy frecuentes cuando ocurre destrucción de la estructura glandular que interviene en su producción, a menudo como resultado de un ataque autoinmuni-

RECUADRO CLÍNICO 16-2

Valoración del paciente con enfermedades endocrinas sospechadas

A diferencia de muchos de los trastornos de órganos y sistemas individuales que se abordan en otros capítulos de esta obra, los síntomas de enfermedades endocrinas pueden ser diversos por el número de sistemas corporales que son afectados por la acción hormonal. Asimismo, muchas glándulas endocrinas son relativamente inaccesibles a la exploración física y directa. Por tanto, se deben diagnosticar los trastornos endocrinos con base en los síntomas que producen junto con las pruebas bioquímicas apropiadas. Los radioinmunoanálisis de hormonas específicas siguen siendo el elemento fundamental del diagnóstico endocrinológico y se pueden utilizar para establecer las concentraciones en estado de equilibrio así como los cambios dinámicos de la hormona en cuestión (para esto último es necesario el muestreo de sangre repetido). Además, los principios de la regulación por retroalimentación de síntesis y liberación de hormonas permiten al médico señalar la posible utilidad de cualquier defecto al comparar las concentraciones de hormonas en el mismo eje. Por ejemplo, si las concentraciones de testosterona están bajas pero las de hormona luteinizante (LH) están altas, esto indica que las pruebas no pueden responder a la LH. Por el contrario, si la testosterona y la LH están bajas, es más probable que el problema sea al nivel de la hipófisis. Las hormonas sintéticas también se pueden administrar en forma exógena para valorar si un incremento de las concentraciones basales de una determinada hormona pueden suprimirse o si las concentraciones anormalmente bajas pueden estimularse mediante un fármaco pertinente que tenga acción corriente arriba. Un ejemplo de aplicar este tipo de razonamiento a la valoración del hipotiroidismo sospechado se proporciona en la figura 16-5.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento apropiado de los trastornos endocrinos depende de su base fundamental. Por ejemplo, si una hormona específica o su factor de liberación son deficientes, suele ser necesaria la hormonoterapia restitutiva para mitigar los síntomas así como los resultados negativos a largo plazo (fig. 16-5).

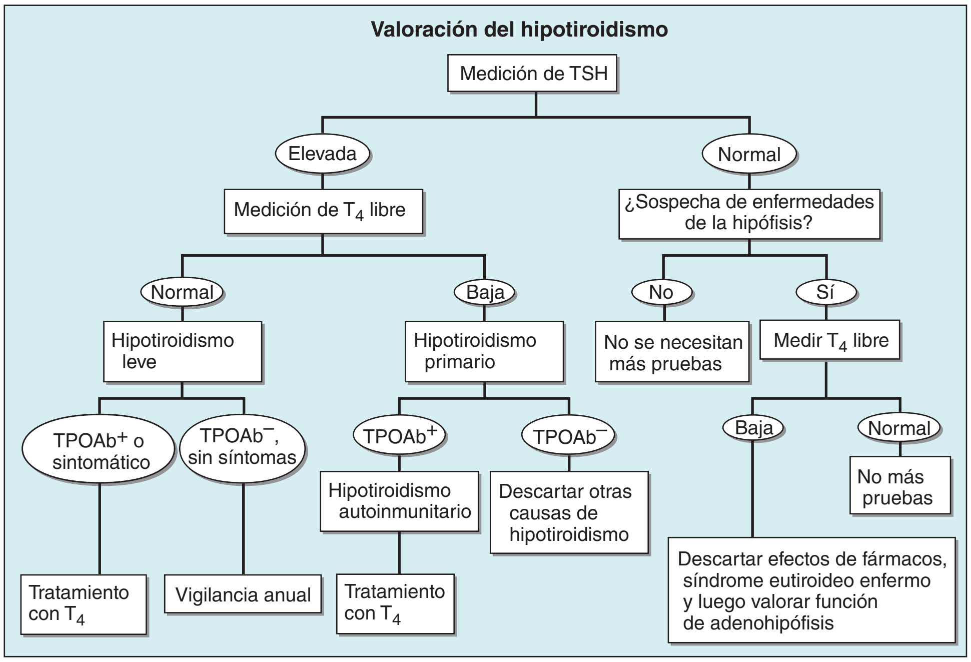

Valoración del hipotiroidismo
Medición de TSH
Elevada
Normal
Medición de T_4 libre
¿Sospecha de enfermedades de la hipófisis?
Normal
Baja
No
Sí
Hipotiroidismo leve
Hipotiroidismo primario
No se necesitan más pruebas
Medir T_4 libre
TPOAb$^+$ o sintomático
TPOAb$^-$, sin síntomas
TPOAb$^+$
TPOAb$^-$
Baja
Normal
Hipotiroidismo autoinmunitario
Descartar otras causas de hipotiroidismo
No más pruebas
Descartar efectos de fármacos, síndrome eutiroideo enfermo y luego valorar función de adenohipófisis
Tratamiento con T_4
Vigilancia anual
Tratamiento con T_4

FIGURA 16-5 Resumen de una estrategia para la valoración del hipotiroidismo mediante estudios de laboratorio. TSH, hormona estimulante de tiroides; T_4, hormona tiroidea, TPOAb$^+$, positivo para autoanticuerpos a la peroxidasa tiroidea; TPOAb$^-$, no están presentes los anticuerpos antiperoxidasa. [Reproducida con autorización de Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology* 2nd ed. McGraw-Hill, 2010.]

tario inapropiado. Por ejemplo, en la diabetes tipo 1, las células β del páncreas son destruidas y esto da por resultado la incapacidad para sintetizar insulina, a menudo a una edad muy joven. Asimismo, surgen deficiencias hormonales cuando hay mutaciones hereditarias en los factores que intervienen en su liberación o en los receptores para estos factores liberadores. Los defectos del aparato enzimático necesario para la producción de hormonas, o una falta de precursores apropiados (p. ej., la deficiencia de yodo conduce a hipotiroidismo), también reducirá la cantidad de hormonas importantes disponibles para las necesidades corporales.

RESISTENCIA HORMONAL

Muchas de las consecuencias de la deficiencia hormonal pueden reproducirse en estados patológicos en los que se sintetizan y se liberan concentraciones adecuadas de una determinada hormona, pero los tejidos terminales se vuelven resistentes a los efectos de la hormona. De hecho, suele haber una producción excesiva de la hormona que interviene en este tipo de trastornos porque los circuitos de retroalimentación que en condiciones normales sirven para inactivar la síntesis de hormonas o su secreción se desensibilizan de la misma manera. Las mutaciones en los receptores hormonales (en concreto receptores nucleares) pueden originar síndromes hereditarios de resistencia hormonal. Tales síndromes, si bien son relativamente infrecuentes, por lo general producen resultados graves que han permitido esclarecer la biología celular básica de la señalización hormonal. También se observa la resistencia funcional a las hormonas que ocurre con el tiempo. La resistencia se origina por una insuficiencia relativa de la señalización de receptor para acoplarse con eficiencia a las vías efectoras intracelulares corriente abajo que normalmente median los efectos de la hormona. El ejemplo más frecuente de ella se observa en la diabetes mellitus tipo 2. Los tejidos blanco para la acción de la insulina gradualmente se vuelven cada vez más resistentes a sus acciones, a consecuencia de una activación reducida de la fosfatidilinositol 3-cinasa y otras vías de señalización intracelular. Un factor clave que desencadena este resultado es la obesidad. Además, debido a la secreción excesiva de insulina, las células β del páncreas se “agotan” y eventualmente fallan, lo cual precisa tratamiento con insulina exógena. Por consiguiente, una meta terapéutica importante es reducir el avance al agotamiento de las células β antes que se establezca una resistencia irreversible a la insulina, con dieta, ejercicio y tratamiento mediante los llamados **sensibilizadores de insulina** (como metformina y rosiglitazona).

HORMONA EXCESIVA

Lo opuesto de los trastornos por deficiencia o resistencia a las hormonas se observa en las enfermedades que conllevan un exceso de hormona o estimulación excesiva de receptores de hormonas. Una amplia gama de tumores endocrinos puede producir hormonas de una manera excesiva y no controlada. Obsérvese que la secreción de hormonas por células tumorales puede no estar sujeta a los mismos tipos de regulación retroalimentaria que se observan para la fuente normal de esta hormona. En el contexto de un tumor endocrino, se observan efectos acentuados de la hormona. Por ejemplo, la acromegalia o el gigantismo ocurre en pacientes afectados por un adenoma derivado de los somatotrofos hipofisarios que secretan cantidades excesivas de hormona del crecimiento (cap. 18). Además, otros tumores endocrinos pueden secretar hormonas diferentes a las características del tipo de célula o tejido del cual se derivaron originalmente. Cuando aumenta la producción de hormona en todos estos casos, por lo general también hay una regulación por disminución de los factores de liberación como consecuencia de retroalimentación negativa.

Los trastornos por exceso de hormona también pueden parecerse a los anticuerpos que se unen al receptor para la hormona y la activan. Un ejemplo característico de tal trastorno es la enfermedad de Graves, en la que individuos susceptibles generan inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI) que se unen al receptor para TSH. Esto produce un cambio de configuración que desencadena la activación del receptor y por tanto la secreción de hormona tiroidea sin que haya un factor fisiológico detonante de este suceso. Las enfermedades que se acompañan de hormona excesiva también pueden presentarse en una forma hereditaria secundaria a la activación de mutaciones de receptores del factor liberador de hormona o sus blancos moleculares corriente abajo. Como se observa en el caso de los tumores endocrinos, tales factores fisiopatológicos detonantes de liberación excesiva de hormona no están sujetos desde luego a la regulación por circuitos de retroalimentación negativa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El sistema endocrino consta de una serie de glándulas distribuidas y los mensajeros químicos que producen, designados como hormonas. Éstas desempeñan una función importante para asegurar la estabilidad relativa de los sistemas corporales, que es la homeostasis.
- Las hormonas se pueden agrupar en péptidos, proteínas, aminas y esteroides. Las hormonas hidrosolubles (péptidos y catecolaminas) se unen a receptores de la superficie celular. Las hormonas hidrófobas se difunden hacia la célula y activan a los receptores nucleares para regular la transcripción génica. Los receptores y las hormonas al parecer han tenido una evolución paralela.
- La disponibilidad hormonal está determinada por la tasa de síntesis, la existencia de factores de liberación y las tasas de degradación o de absorción. Las hormonas hidrófobas libres también se encuentran en equilibrio con una forma unida a los transportadores de proteína plasmática y estos últimos representan un reservorio de hormona así como un mecanismo adicional para regular la disponibilidad de hormona.
- La síntesis y la liberación de muchas hormonas están sujetas a la regulación por circuitos de retroalimentación negativa.
- Pueden surgir estados patológicos en caso de deficiencia o de exceso de hormona. Las deficiencias hormonales son parecidas a los defectos hereditarios en sus receptores o vías de señalización corriente abajo; el exceso de hormona es parecido al de autoanticuerpos que se unen a receptores de hormona y los activan o por activación de mutaciones de estos receptores.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology,* 2nd ed. McGraw-Hill, 2010.

Lee EK, Gorospe M: Minireview: Posttranslational regulation of the insulin and insulin-like growth factor systems. Endocrinol 2010;151:1403.

Levin ER: Minireview: Extranuclear steroid receptors: Roles in modulation of cell functions. Mol Endocrinol 2011;25:377.

Manna PR, Stocco DM: The role of specific mitogen-activated protein kinase signaling cascades in the regulation of steroidogenesis. J Signal Transduct 2011. Article ID 821615; 13 pp.

Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P: Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall syndromes). A 30-year perspective. Medicine 2004;83:209.

Walker JJ, Terry JR, Tsaneva-Atanasova K, Armstrong SP, McArdle CA, Lightman SL: Encoding and decoding mechanisms of pulsatile hormone secretion. J Neuroendocrinol 2010;22:1226.

Regulación hipotalámica de las funciones hormonales

CAPÍTULO

17

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las conexiones anatómicas entre el hipotálamo y la hipófisis, así como la importancia funcional de cada conexión.
- Señalar los factores que controlan el consumo de agua y la forma en que ejercen sus efectos.
- Describir la síntesis, procesamiento, almacenamiento y secreción de las hormonas de la neurohipófisis (hipófisis posterior).
- Comentar los efectos de la vasopresina, los receptores en los que actúa y cómo se regula la secreción de la misma.
- Conocer los efectos de la oxitocina, los receptores en los que actúa y cómo se regula la secreción de la misma.
- Señalar las hormonas hipofisiotrópicas y los efectos que ejercen cada una en la función de la adenohipófisis.
- Mencionar los mecanismos que hacen posible la generación y la pérdida de calor del cuerpo y comentar las diferencias de temperatura en hipotálamo, recto, cavidad oral y piel.
- Describir los mecanismos reguladores de la temperatura y la forma en que se integran bajo el control hipotalámico para conservar la temperatura corporal normal.
- Señalar los mecanismos fisiopatológicos de la fiebre.

INTRODUCCIÓN

El hipotálamo integra muchos de los mecanismos complejos del sistema nervioso autónomo que conservan la constancia química y la temperatura del medio interno. El órgano mencionado también actúa con el sistema límbico de manera unitaria, para regular el comportamiento emocional e instintivo.

HIPOTÁLAMO: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El hipotálamo (fig. 17-1) es la zona del extremo anterior del diencéfalo que se halla debajo del surco hipotalámico y por delante de los núcleos interpedunculares. Este órgano está dividido en núcleos y áreas nucleares.

CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL HIPOTÁLAMO

Casi todas las vías aferentes y eferentes principales que llegan y salen del hipotálamo son amielínicas. Muchas lo conectan con el sistema límbico. Hay conexiones importantes entre el hipotálamo y algunos núcleos en el techo del mesencéfalo, la protuberancia y el rombencéfalo.

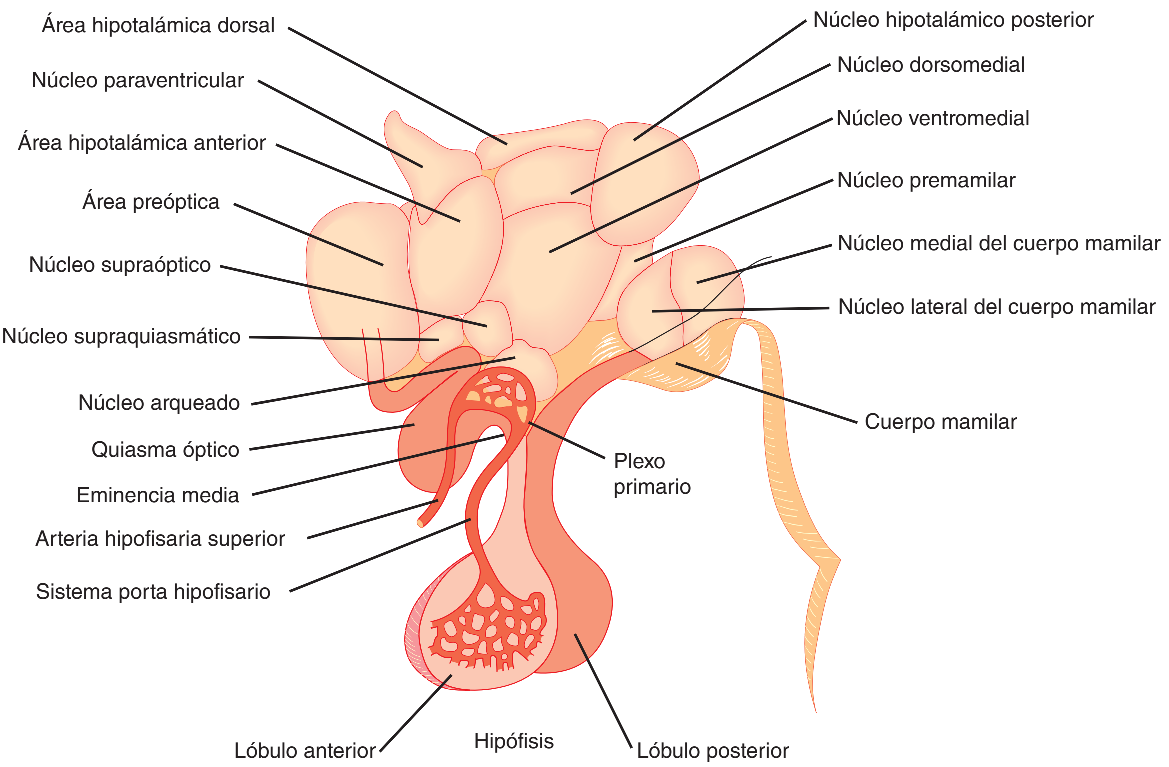

Área hipotalámica dorsal
Núcleo paraventricular
Área hipotalámica anterior
Área preóptica
Núcleo supraóptico
Núcleo supraquiasmático
Núcleo arqueado
Quiasma óptico
Eminencia media
Arteria hipofisaria superior
Sistema porta hipofisario
Núcleo hipotalámico posterior
Núcleo dorsomedial
Núcleo ventromedial
Núcleo premamilar
Núcleo medial del cuerpo mamilar
Núcleo lateral del cuerpo mamilar
Cuerpo mamilar
Plexo primario
Lóbulo anterior
Hipófisis
Lóbulo posterior

FIGURA 17-1 **Hipotálamo del ser humano. Se ha sobreañadido un esquema de los vasos hipofisarios porta.**

Las neuronas que secretan noradrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en puntos diferentes en el hipotálamo (fig. 7-2). Las neuronas paraventriculares, que probablemente secretan oxitocina y vasopresina, a su vez envían prolongaciones al rombencéfalo y la médula espinal. Las que secretan adrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en la porción ventral del hipotálamo.

Un sistema intrahipotalámico consta de neuronas secretoras de dopamina que tienen su pericarion en el núcleo arqueado y termina en los capilares (o cerca de ellos) que forman el sistema porta en la eminencia media. Las neuronas secretoras de serotonina envían proyecciones al hipotálamo desde los núcleos del rafe.

RELACIONES DE LA HIPÓFISIS

Hay conexiones nerviosas entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis), así como vasos que conectan el hipotálamo y la adenohipófisis. En el desarrollo embrionario, la neurohipófisis nace en la forma de una evaginación del piso del tercer ventrículo. En su mayor parte, está compuesta por las terminaciones de axones que nacen del pericarion de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventriculares, y de allí pasan a la neurohipófisis (fig. 17-2), a través del **fascículo hipotalamohipofisario**. Gran parte de las fibras supraópticas terminan en la propia neurohipófisis, en tanto algunas de las paraventriculares lo hacen en la eminencia media. En el embrión, los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis nacen de la bolsa de Rathke, que es una evaginación del techo de la faringe (fig. 18-1). Las fibras simpáticas llegan a la adenohipófisis desde su cápsula y, las parasimpáticas, desde los nervios petrosos,

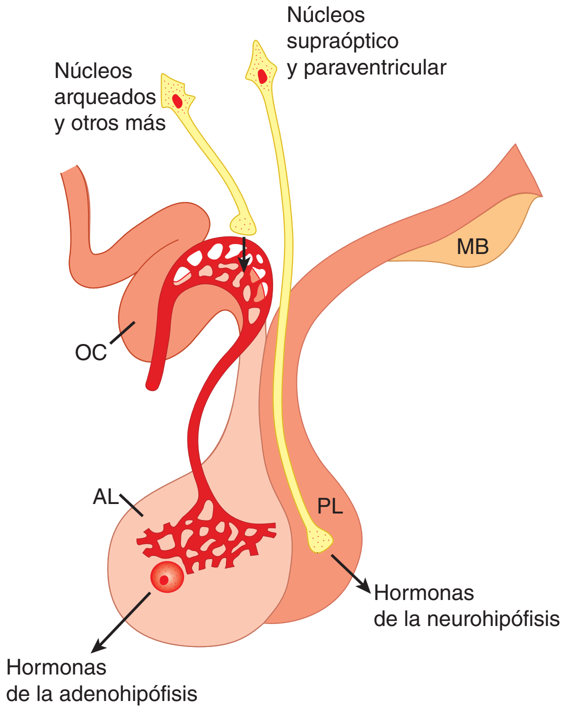

Núcleos supraóptico y paraventricular
Núcleos arqueados y otros más
MB
OC
AL
PL
Hormonas de la neurohipófisis
Hormonas de la adenohipófisis

FIGURA 17-2 **Secreción de hormonas hipotalámicas.** Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior [PL]) son liberadas en la circulación general desde las terminaciones de neuronas supraópticas y paraventriculares, en tanto las hormonas hipofisiotrópicas terminan en la circulación hipofisaria porta desde las terminaciones de neuronas en el núcleo arqueado y otras zonas del hipotálamo. AL, lóbulo anterior (adenohipófisis); MB, cuerpos mamilares; OC, quiasma óptico.

CUADRO 17-1 Resumen de los principales mecanismos reguladores del hipotálamo

Función	Aferentes provenientes de	Áreas de integración
Regulación de la temperatura	Termorreceptores en la piel, tejidos profundos, médula espinal, hipotálamo y otras partes del encéfalo	Porción anterior del hipotálamo: reacción al calor; porción posterior del hipotálamo: reacción al frío
Control neuroendocrino de:		
Catecolaminas	Áreas límbicas vinculadas con la emoción	Regiones dorsal y posterior del hipotálamo
Vasopresina	Osmorreceptores, "receptores de volumen", otros	Núcleos supraóptico y paraventricular
Oxitocina	Barorreceptores en glándulas mamarias, útero y genitales	Núcleo supraóptico y paraventricular
Hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina) por medio de hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Termorreceptores en lactantes, quizás otros	Núcleos paraventriculares y áreas vecinas
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y lipotropina β (β-LPH) por medio de hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Sistema límbico (estímulos emocionales); formación reticular (estímulos "sistémicos"), células hipotalámicas y adenohipofisarias sensibles al valor de cortisol en sangre circulante; núcleos supraquiasmáticos (ritmo diurno)	Núcleos paraventriculares
Hormona estimulante de los folículos (FSH) y luteinizante (LH) por medio de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Células hipotalámicas sensibles a estrógenos, ojos, barorreceptores en piel y genitales de especies con ovulación refleja	Área preóptica; otras áreas
Prolactina a través de hormona inhibidora de la prolactina (PIH) y la hormona liberadora de prolactina (PRH)	Barorreceptores en glándulas mamarias; otros receptores desconocidos	Núcleo arqueado; otras áreas (el hipotálamo inhibe la secreción)
Hormona del crecimiento por medio de somatostatina y hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GRH)	Receptores desconocidos	Núcleo periventricular, núcleo arqueado
Conducta "apetitiva"		
Sed	Osmorreceptores probablemente situados en el órgano vasculoso de la lámina terminal; captación de angiotensina II por debajo del trígono cerebral	Zona laterosuperior del hipotálamo
Hambre	Células glucostáticas sensibles a la velocidad de utilización de la glucosa; receptores de leptina; receptores de otros polipéptidos	Núcleos ventromedial, arqueado y paraventricular; zona lateral del hipotálamo
Comportamiento sexual	Células sensibles a estrógenos y andrógenos circulantes; otras	Zona anteroventral del hipotálamo; en el macho también en la corteza piriforme
Reacciones de defensa (miedo, ira)	Órganos de los sentidos y neocorteza; se desconocen las vías	Difusas, en el sistema límbico y el hipotálamo
Control de ritmos corporales	Retina, a través de fibras retinohipotalámicas	Núcleos supraquiasmáticos

pero sólo algunas fibras (tal vez ninguna) llegan a ella, del hipotálamo. Sin embargo, el **sistema porta hipofisiario** forma un vínculo directo entre el hipotálamo y la adenohipófisis. Ramillas provenientes de las arterias carótidas y del circuito de Willis forman una red de capilares fenestrados llamados **plexo primario** en la cara ventral del hipotálamo (fig. 17-1). Las asas capilares también penetran en la eminencia media. Los capilares vacían su contenido en el sistema porta hipofisiario sinusoidal que lleva sangre a través del infundíbulo a los capilares de la adenohipófisis; el sistema anterior comienza y concluye en capilares sin contacto alguno con el corazón, y, por ello, constituye un sistema porta verdadero. En pájaros y algunos mamíferos, incluidos los seres humanos, no existe otra red arterial de la adenohipófisis, salvo vasos capsulares y conexiones anastomóticas desde los capilares de la neurohipófisis. Por lo general, se define la **eminencia media** como la zona de la porción ventral del hipotálamo, de la cual nacen los vasos porta; ella está fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 33).

FUNCIÓN HIPOTALÁMICA

Las principales funciones del hipotálamo se resumen en el cuadro 17-1. Algunas de ellas son netamente reflejos viscerales, y otras comprenden reacciones conductuales y emocionales complejas; sin embargo, todas ellas representan una respuesta particular a un estímulo característico. Es importante recordar lo anterior cuando se estudie la función hipotalámica.

RELACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Hace años, Sherrington llamó al hipotálamo "la glándula maestra del sistema nervioso autónomo". La estimulación de dicho órgano origina respuestas de tipo autonómico, pero al parecer no interviene en la regulación de las funciones viscerales por sí mismas. Más bien, las respuestas de dicho tipo desencadenadas en el hipotálamo son parte de fenómenos más complejos, como la alimentación, y de emociones, como la ira. Por ejemplo, la estimulación de algunos puntos del hipotálamo, en particular áreas laterales, origina una descarga simpática difusa y mayor secreción de la médula suprarrenal, que es la descarga simpática masiva observada en animales expuestos a estrés (reacción de huida o lucha; cap. 13).

Se ha planteado que áreas hipotalámicas separadas controlan la secreción de adrenalina y noradrenalina. En algunas situaciones, se advierte la secreción diferencial de una o de otra de las dos catecolaminas de médula suprarrenal (cap. 20), pero son pequeños los incrementos selectivos.

El peso corporal depende del equilibrio entre el ingreso de calorías y su utilización. Surge obesidad cuando el primero rebasa la segunda. El hipotálamo y las partes vinculadas del encéfalo intervienen de manera decisiva en la regulación de la ingestión de alimentos. La obesidad se expone en detalle en el capítulo 26 y, en el capítulo 24, se comenta la relación entre ella y la diabetes mellitus.

En el capítulo 14, se describe la regulación de los ritmos de sueño y de tipo circadiano por parte del hipotálamo.

SED

Otro mecanismo de apetencia regulado por el hipotálamo es la sed. El consumo de líquidos es regulado por la osmolalidad plasmática y por el volumen del líquido extracelular (ECF), de modo muy similar a la forma en que ocurre con la secreción de vasopresina (cap. 38). El consumo de agua aumenta cuando se intensifica la presión osmótica efectiva del plasma (fig. 17-3), por disminución del volumen de líquido extracelular y por factores psicológicos y de otro tipo. La osmolalidad actúa a través de **osmorreceptores**, receptores que perciben la osmolalidad de los líquidos corporales y los cuales se encuentran en la zona anterior del hipotálamo.

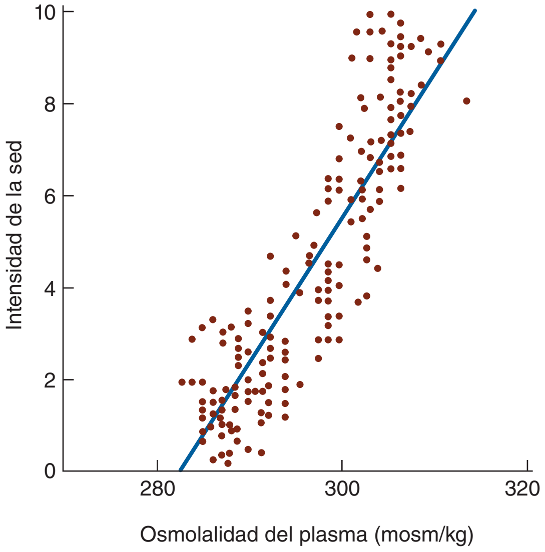


FIGURA 17-3 Relación de la osmolalidad plasmática con la sed en adultos sanos durante el goteo intravenoso de solución salina hipertónica. La intensidad de la sed se mide en una escala analógica especial. (Con autorización de Thompson CJ et al: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy humans. Clin Sci Lond 1986;71:651.)

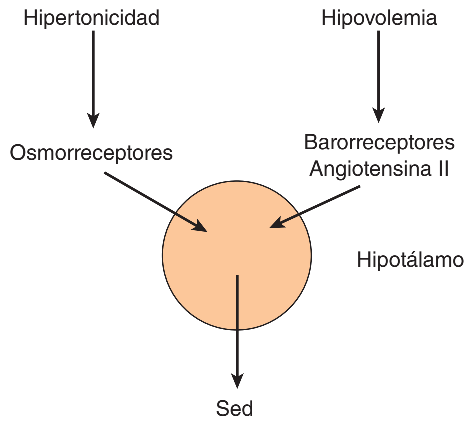


FIGURA 17-4 Esquema del mecanismo por el cual los cambios en la osmolalidad plasmática y los que ocurren en el volumen del líquido extracelular influyen en la sed por vías separadas.

La disminución del volumen de líquido extracelular también estimula la aparición de sed por una vía independiente que media tal fenómeno en reacción a la hiperosmolalidad plasmática (fig. 17-4); por tanto, la hemorragia intensifica el consumo de líquidos, incluso si no cambia la osmolalidad del plasma. El efecto de la depresión del volumen del líquido extracelular en la sed es mediado en parte por el sistema renina-angiotensina (cap. 38). La secreción de renina aumenta con la hipovolemia, con lo cual se incrementa la concentración de angiotensina II circulante; esta última actúa en el **órgano subfornical**, área receptora especializada en el diencéfalo (fig. 33-7) para estimular las zonas nerviosas vinculadas con la sed. Algunos datos sugieren que actúa en el **órgano vasculoso de la lámina terminal** (**OVLT**). Estas zonas son muy permeables y constituyen dos de los órganos periventriculares fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 33). Sin embargo, algunos fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, no anulan totalmente el fenómeno de la sed en respuesta a la hipovolemia y, al parecer, también intervienen los barorreceptores del corazón y los vasos sanguíneos.

La ingestión de líquidos aumenta durante el consumo de alimentos (**consumo prandial de líquido**). Se ha comentado que tal incremento es una respuesta aprendida o un hábito, aunque no se ha investigado en detalle. Un factor sería el incremento de la osmolalidad plasmática, que surge cuando se absorbe la comida. Otro podría ser la acción de una o más hormonas gastrointestinales en el hipotálamo.

Cuando queda anulada la sensación de sed, por daño directo del diencéfalo o por depresión o alteración de la conciencia, las personas ya no beben cantidades adecuadas de líquidos. Surge deshidratación si no se emprenden las medidas adecuadas para conservar el equilibrio hídrico. Si el sujeto consume gran cantidad de proteínas, los productos de su metabolismo originan diuresis osmótica (cap. 38) y son considerables las cantidades de agua necesarias para conservar la hidratación. Muchos casos de **hipernatremia** en realidad provienen de la deshidratación simple en individuos con psicosis o enfermedad hipotalámica que no incrementan su consumo de agua o no pueden hacerlo a pesar de ser estimulado el mecanismo de la sed. Las lesiones de la arteria comunicante anterior también aminoran la sed, porque algunas ramas de ese vaso llevan sangre a las áreas hipotalámicas que intervienen en dicha función vital.

OTROS FACTORES REGULADORES DEL CONSUMO DE AGUA

Otros factores bien conocidos contribuyen a la regulación del consumo de agua. Entre ellos, son importantes los aspectos psicológicos y sociales. La sequedad de la mucosa faríngea origina una sensación de sed. Los pacientes con restricción del consumo de líquidos pueden sentir un gran alivio de su sed al chupar fragmentos de hielo o un lienzo húmedo.

Animales en etapa de deshidratación, como los perros, gatos, camellos y especies de otro tipo, beben rápidamente la cantidad de agua suficiente para compensar su déficit hídrico. Estos animales cesan de beber antes de que se absorba el agua (mientras el plasma es aún hipertónico), y por ello quizás intervenga algún tipo de “marcador” faríngeo-gastrointestinal. Algunos datos sugieren que los seres humanos tal vez posean un mecanismo similar, aunque no desarrollado.

CONTROL DE SECRECIÓN DE LA NEUROHIPÓFISIS

VASOPRESINA Y OXITOCINA

En muchos mamíferos, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la **arginina vasopresina** (**AVP**) y la **oxitocina**. En los hipopótamos y muchos cerdos, la arginina en la molécula de vasopresina es sustituida por lisina para formar **lisina vasopresina**. La neurohipófisis de algunas especies de cerdos y marsupiales contiene una mezcla de los dos tipos de vasopresinas. Las hormonas de la neurohipófisis son nonapéptidos con un anillo disulfuro en un extremo (fig. 17-5).

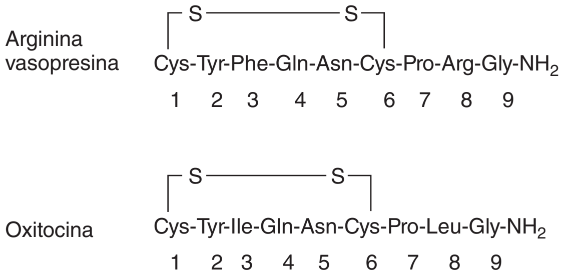

Arginina vasopresina
S
S
Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Oxitocina
S
S
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH2
1 2 3 4 5 6 7 8 9

FIGURA 17-5 **Arginina vasopresina y oxitocina.**

BIOSÍNTESIS, TRANSPORTE INTRANEURONAL Y SECRECIÓN

Las hormonas de la neurohipófisis se sintetizan en el pericarion de neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular y se transportan por los axones de dichas neuronas hasta sus terminaciones en la neurohipófisis, en respuesta a la actividad eléctrica neuronal. Algunas de las neuronas producen oxitocina y otras vasopresina y, en los dos tipos de núcleos, se identifican neuronas que contienen ambas hormonas.

La oxitocina y la vasopresina son las **hormonas neuronales** típicas, es decir, hormonas que las neuronas secretan en la circulación; el tipo mencionado de regulación nerviosa es comparado con otros mecanismos reguladores en la figura 17-6. El término **neurosecreción** fue acuñado originalmente para describir la secreción de hormonas por parte de neuronas, pero es un término un poco desorientador, porque parecería que todas las neuronas secretan mensajeros químicos (cap. 7).

A semejanza de otras hormonas peptídicas, las de las neurohipófisis son sintetizadas como parte de moléculas precursoras de mayor tamaño. La vasopresina y la oxitocina poseen una **neurofisina** característica con ellas asociada en los gránulos de las neuronas que las secretan: la neurofisina I, en el caso de la oxitocina y, la neurofisina II, en el de la vasopresina. Se pensaba originalmente que las neurofisinas eran polipéptidos de fijación, pero al parecer son simplemente partes de las moléculas precursoras. La **prepropresofisina**, precursora de AVP, contiene un residuo de 19 aminoácidos que actúa como secuencia predominante o líder, seguida de AVP, neurofisina II y un glucopéptido (fig. 17-7). La **prepro-oxifisina**, precursora de la oxitocina, es una molécula semejante aunque de menor tamaño, al no poseer el glucopéptido.

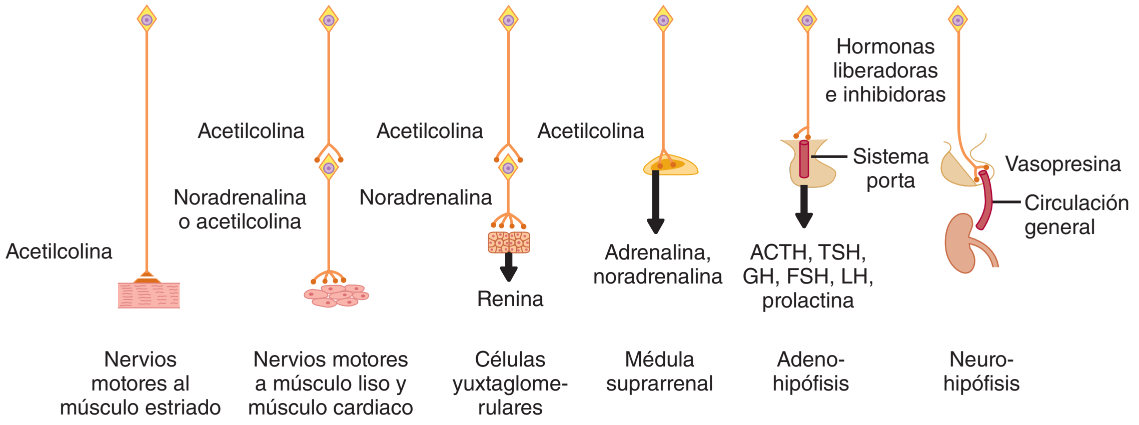

Acetilcolina
Acetilcolina
Noradrenalina o acetilcolina
Acetilcolina
Noradrenalina
Renina
Acetilcolina
Adrenalina, noradrenalina
Hormonas liberadoras e inhibidoras
Sistema porta
ACTH, TSH, GH, FSH, LH, prolactina
Vasopresina
Circulación general
Nervios motores al músculo estriado
Nervios motores a músculo liso y músculo cardiaco
Células yuxtaglomerulares
Médula suprarrenal
Adenohipófisis
Neurohipófisis

FIGURA 17-6 **Mecanismos de control nervioso.** En las dos situaciones de la mitad izquierda, los neurotransmisores actúan en las terminaciones nerviosas en el músculo; en los dos esquemas del centro, los neurotransmisores regulan la secreción de glándulas endocrinas y, en los dos esquemas de la derecha, las neuronas secretan hormonas que pasan a las circulaciones porta-hipofisiaria y la sistémica. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; GH, hormona de crecimiento; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

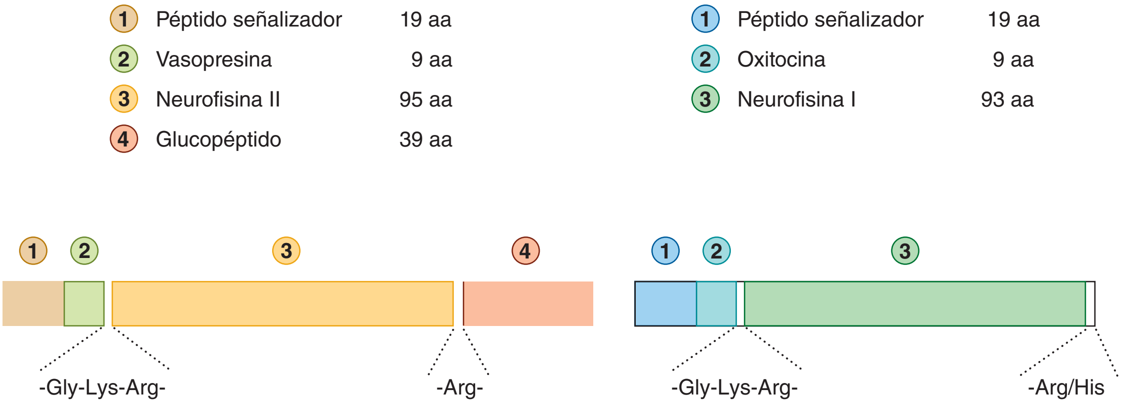


FIGURA 17-7 Estructura de la prepropresofisina bovina (*izquierda*) y la prepro-oxifisina (*derecha*). Gly (glicina) en la posición 10 de los péptidos es necesaria para la amidación del residuo glicínico en posición 9. aa, residuos aminoácidos. (Con autorización de Richter D: Molecular events in expression of vasopressin and oxytocin and their cognate receptors. Am J Physiol 1988;255:F207.)

Las moléculas precursoras son sintetizadas en los ribosomas del pericarion neuronal. En el retículo endoplásmico, pierden sus secuencias directrices; son "empacadas" en gránulos secretores en el aparato de Golgi y transportadas por los axones a las terminaciones en la neurohipófisis, gracias al flujo exoplásmico. Los gránulos secretores, llamados **corpúsculos de Herring**, captan fácilmente el colorante en los cortes histológicos y han sido estudiados de manera extensa. La separación desde las moléculas precursoras acaece en la fase de transporte; los gránulos de almacenamiento en las terminaciones contienen vasopresina u oxitocina libre y su correspondiente neurofisina. En el caso de la vasopresina, también está presente el glucopéptido. Todos los productos mencionados son secretados, pero se desconocen las funciones de los componentes, salvo las neuronas neurohipofisarias definidas.

El control fisiológico de la secreción de vasopresina se describe con detalle en el capítulo 38.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS NEURONAS MAGNOCELULARES

Las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina generan y conducen también potenciales de acción, y de éstos, los que llegan a las terminaciones nerviosas activan la liberación de hormonas en ese sitio, por exocitosis, la cual depende de calcio. En ratas anestesiadas (por lo menos en esa especie), tales neuronas se hallan inactivas o con una descarga baja o irregular (0.1 a 3 "espigas" por segundo). Sin embargo, es variable su respuesta a estímulos (fig. 17-8). La estimulación de los pezones genera una descarga sincrónica y de alta frecuencia de las neuronas productoras de oxitocina, después de un lapso importante de latencia; la descarga causa la liberación de un "pulso" de oxitocina y, como consecuencia, la expulsión de leche en las puérperas. Por una parte, la estimulación de las neuronas que secretan vasopresina por algún estímulo como el incremento de osmolalidad de la sangre durante la deshidratación o la disminución del volumen sanguíneo con la hemorragia, origina un incremento inicial constante en la velocidad de desencadenamiento de impulsos, seguida de un perfil duradero de descarga fásica en que alternan periodos de descarga de alta frecuencia con otros de inactividad eléctrica (**descargas fásicas**).

Estas últimas casi nunca muestran sincronía en las diferentes neuronas que secretan vasopresina. Su existencia está perfectamente adaptada para sostener un aumento duradero en la producción de vasopresina, a diferencia de la descarga sincrónica relativamente breve y de alta frecuencia, de las neuronas secretoras de oxitocina en reacción a la estimulación de los pezones.

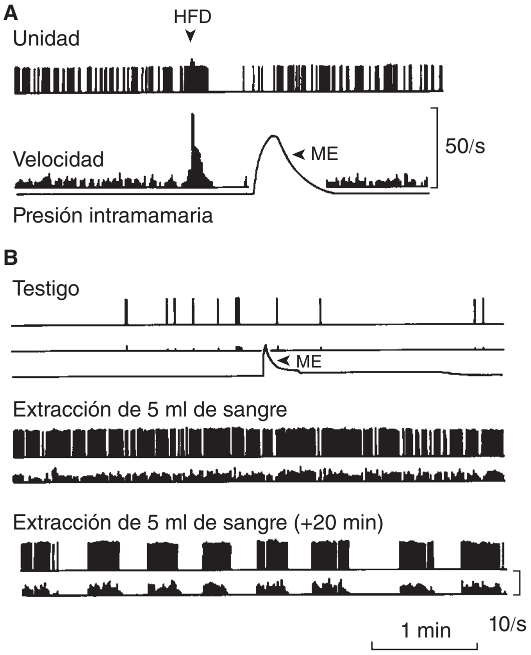


FIGURA 17-8 Respuestas de neuronas magnocelulares a la estimulación. Los trazos indican (registro individual extracelular) potenciales de acción, velocidades de descarga y tensión en el conducto intramamario. **A)** Respuesta de una neurona secretora de oxitocina; HFD, descarga de alta frecuencia; ME, expulsión de leche. Los pezones se estimularon antes de que iniciara el registro. **B)** Respuestas de una neurona secretora de vasopresina, donde no se advierten cambios en la velocidad lenta de emisión de estímulos en respuesta a la estimulación de los pezones, y un incremento inmediato en la frecuencia de emisión de estímulos cuando se extrajeron 5 ml de sangre, seguido de la típica descarga fásica. (Modificada con autorización de Wakerly IB: Hypothalamic neurosecretory function: Insights from electrophysiological studies of the magnocelular nuclei. IBRO News 1985;4:15.)

VASOPRESINA Y OXITOCINA EN OTROS SITIOS

Las neuronas que secretan vasopresina se ubican en los núcleos supraquiasmáticos; la vasopresina y la oxitocina también se detectan en las terminaciones de neuronas que envían proyecciones desde los núcleos paraventriculares al tallo encefálico y la médula espinal. Tales neuronas al parecer participan en el control cardiovascular. Además, las gónadas y la corteza suprarrenal sintetizan las dos hormonas mencionadas y la oxitocina se ha identificado en el timo. No se han definido las funciones de los péptidos en cuestión en los órganos señalados.

Receptores de vasopresina

Se han identificado como mínimo, tres tipos de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B}, V_2. Todos ellos están acoplados a la proteína G. Los dos primeros tipos de receptores actúan por medio de la hidrólisis de fosfatidilinositol para incrementar la concentración intracelular de calcio. El último tipo de receptores actúa a través de G_s para aumentar los valores de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

Efectos de la vasopresina

La vasopresina, ante el hecho de que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por los riñones, ha recibido el nombre de **hormona antidiurética** (**ADH**). Ésta intensifica la permeabilidad de los conductos recolectores del riñón, para que el agua penetre al espacio intersticial hipertónico de las pirámides renales (cap. 37). De este modo, la orina se concentra y disminuye su volumen. Como consecuencia, el efecto global es la retención de agua, ante exceso de soluto; el resultado es la disminución de la presión osmótica efectiva de los líquidos corporales. En ausencia de vasopresina, la orina es hipotónica (en comparación con el plasma), aumenta el volumen de dicho líquido y, como consecuencia, surge una pérdida neta de agua. El resultado es el incremento de la osmolalidad de los líquidos corporales.

Efectos de la oxitocina

En seres humanos, dicha hormona actúa principalmente en las glándulas mamarias y el útero, si bien al parecer interviene en la luteólisis (cap. 22). En el miometrio de la mujer, se ha identificado un receptor oxitocínico acoplado a la proteína G, y se ha hallado otro similar o idéntico en el tejido mamario y los ovarios; aquél activa los incrementos en las concentraciones de calcio intracelular.

Reflejo de expulsión de leche

La oxitocina origina la contracción de las **células mioepiteliales**, que revisten los conductos mamarios; tal fenómeno “expulsa” la leche de los alveolos de la glándula mamaria de la puérpera, a conductos de mayor calibre (senos lactíferos) y de ahí al exterior del pezón (**expulsión de leche**). Muchas hormonas que actúan de manera concertada son las encargadas del crecimiento mamario, así como de la secreción de leche y el paso de ella a los conductos (cap. 22), pero la expulsión de líquido lácteo en casi todas las especies necesita de la participación de la oxitocina.

La salida de leche es desencadenada de modo normal por un reflejo neuroendocrino en el que intervienen los barorreceptores, los cuales abundan en la glándula mamaria y en particular alrededor del pezón. Los impulsos que se originan de ellos se transmiten por vías táctiles somáticas a los núcleos supraóptico y paraventricular. La descarga de las neuronas que contienen oxitocina hace que la neurohipófisis secrete dicha hormona (fig. 17-8). El lactante que succiona del pezón de la madre estimula los barorreceptores y, con ello, los núcleos mencionados; la oxitocina es liberada y la leche pasa por presión a los senos lactóforos y de allí fluye a la boca del lactante. En mujeres que amamantan a su hijo, la estimulación genital y la emocional también originan secreción de oxitocina y, a veces, la leche sale en chorros de las glándulas mamarias.

Otras acciones de la oxitocina

La oxitocina contrae el músculo liso del útero, y la sensibilidad del mismo a dicha hormona es intensificada por los estrógenos e inhibida por la progesterona. El efecto inhibidor de esta última depende de una acción directa del esteroide en los receptores uterinos de oxitocina. A finales de la gestación, el útero se torna muy sensible a esta última, lo que coincide con incremento extraordinario en el número de receptores de dicha hormona y del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de tales receptores (cap. 22). La secreción de oxitocina aumenta en el parto. Una vez dilatado el cuello uterino, el descenso del feto por el conducto de parto desencadena impulsos en los nervios aferentes, que son retransmitidos a los núcleos supraóptico y ventricular; con ello, se secreta oxitocina suficiente para intensificar la labor del parto (fig. 22-24). La cantidad de oxitocina plasmática es normal en el comienzo del parto. Es posible que el aumento extraordinario de los receptores de la hormona en ese lapso cause concentraciones normales de la misma para desencadenar contracciones y así establecer un asa de retroalimentación positiva. Sin embargo, también aumenta la cantidad de la hormona en el útero y tal vez intervenga la que se produce al inicio localmente.

La oxitocina también puede actuar en el útero sin embarazo, para facilitar el transporte de espermatozoides. El paso de éstos por las vías genitales de la mujer hasta las trompas, sitio donde acaece la fecundación, depende no sólo de la habilidad motora del espermatozoide, sino también de las contracciones uterinas, por lo menos en algunas especies. La estimulación de genitales en el curso del coito origina la liberación de oxitocina, pero no se ha comprobado que sea ella la que desencadena las contracciones más bien especializadas del útero, para transportar los espermatozoides. La secreción de oxitocina se intensifica gracias a estímulos estresantes “suprafisiológicos”, y a semejanza de la vasopresina, es inhibida por el alcohol.

En varones, la concentración de oxitocina circulante aumenta al momento de la eyaculación, y es posible que dicho incremento intensifique la contracción del músculo liso del conducto deferente e impulsar así a los espermatozoides hacia la uretra.

CONTROL DE SECRECIONES DE LA ADENOHIPÓFISIS

HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS

La adenohipófisis secreta seis hormonas: la **adrenocorticotrópica** (**ACTH, corticotropina**); la **tirotropina u hormona estimulante de tiroides** (**TSH**); **hormona del crecimiento**, las **hormonas estimulante de los folículos** (**FSH**) y **luteinizante** (**LH**), y la **prolactina**

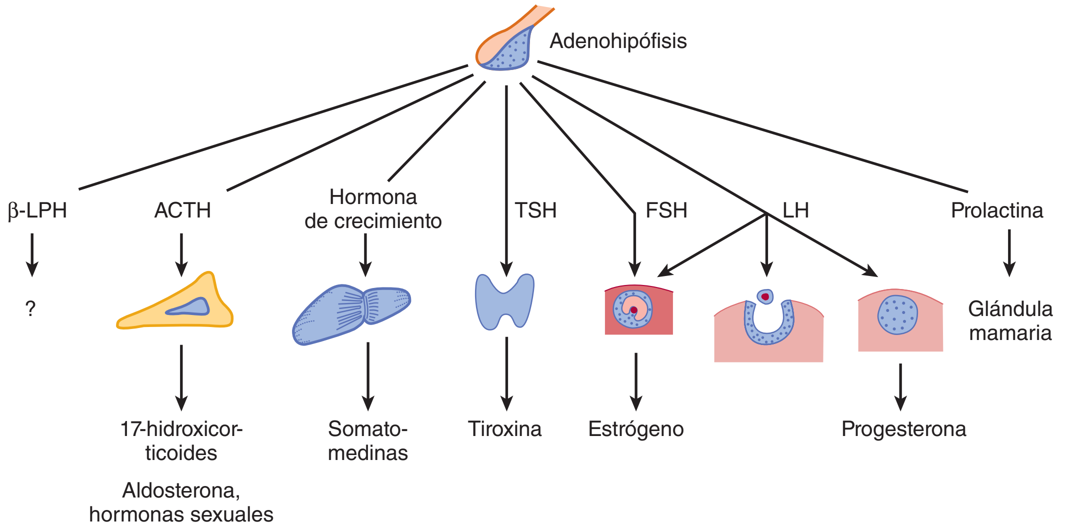


FIGURA 17-9 Hormonas de la adenohipófisis. En mujeres, la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) actúan de manera seriada en el ovario para que crezca el folículo, haya ovulación y se forme y conserve el cuerpo amarillo. La prolactina estimula la lactancia. En varones, ambas hormonas controlan las funciones de los testículos. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; β-LPH, lipotropina β.

(**PRL**). La hormona lipotropina β (β-LPH), un polipéptido adicional, es secretada con la hormona adrenocorticotrópica, pero se desconoce su participación fisiológica. Las acciones de las hormonas adenohipofisarias se señalan en la figura 17-9 y sus funciones se revisan con mayor detalle en los capítulos subsecuentes. El hipotálamo interviene como un órgano estimulador importante para regular la secreción de las hormonas adrenocorticotrópica, lipotropina β, estimulante de tiroides, de crecimiento, estimulante de los folículos y luteinizante. También regula la secreción de prolactina, pero su efecto en ese caso es más bien inhibidor y no estimulante.

NATURALEZA DEL CONTROL HIPOTALÁMICO

La secreción adenohipofisaria es controlada por sustancias químicas que transcurren por el sistema porta hipofisario, que va del hipotálamo a la hipófisis; éstas se han denominado factores de liberación o de inhibición, pero hoy en día se les llama **hormonas hipofisiotrópicas**, término que al parecer es adecuado, porque son secretadas a la corriente sanguínea y actúan a distancia desde su sitio de origen. Cantidades pequeñas se fugan a la circulación general, pero se hallan en gran concentración en la sangre del sistema porta hipofisario.

HORMONAS HIPOFISIOTRÓPICAS

Se han identificado seis hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras (fig. 17-10): **hormona liberadora de corticotropina** (**CRH**); **hormona liberadora de tirotropina** (**TRH**); **hormona liberadora de la hormona de crecimiento** (**GHRH**); **hormona inhibidora de la hormona de crecimiento** (**GIH**), llamada hoy **somatostatina; hormona liberadora de la hormona luteinizante** (**LHRH**), conocida generalmente como **hormona liberadora de gonadotropina** (**GnRH**), y la **hormona inhibidora de la prolactina** (**PIH**). Además, extractos hipotalámicos contienen actividad liberadora de prolactina, y se ha planteado la existencia de una **hormona liberadora de prolactina** (**PRH**). La hormona liberadora de tirotropina, el péptido intestinal vasoactivo y otros polipéptidos en el hipotálamo estimulan la secreción de prolactina, pero no se sabe si uno o más de ellos es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. En fechas recientes, se aisló de la adenohipófisis un receptor "huérfano" y la búsqueda de su ligando permitió aislar un polipéptido hipotalámico de 31

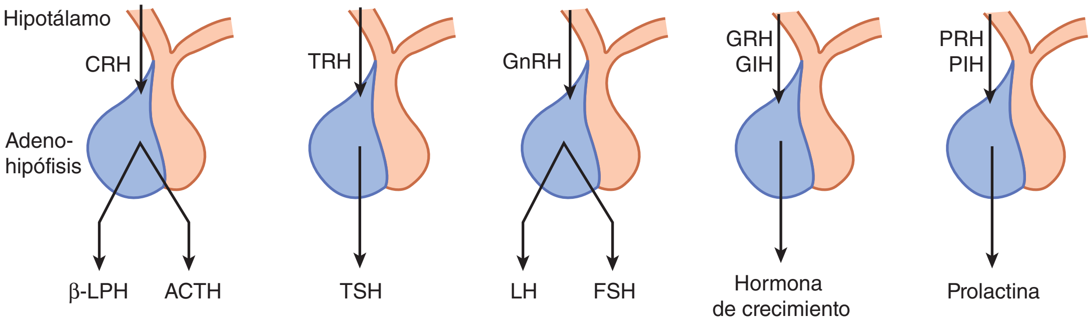


FIGURA 17-10 Efectos de las hormonas hipofisiotrópicas en la secreción de hormonas adenohipofisarias.

TRH	(pyro)Glu-His-Pro-NH_2
GnRH	(pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2
	S —————————————————— S
Somatostatina	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
CRH	Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH_2
GRH	Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH_2
PIH	Dopamina

FIGURA 17-11 Estructura de las hormonas hipofisiotrópicas en seres humanos. La preprosomatostatina es modificada hasta generar un tetradecapéptido (somatostatina 14 [SS14], señalada arriba), y también un polipéptido que contiene 28 residuos aminoácidos (SS28).

aminoácidos del ser humano; dicha sustancia estimulaba la secreción de prolactina al actuar en el receptor adenohipofisiario, pero se necesitan más investigaciones para identificar si es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. La hormona liberadora de gonadotropina estimula la secreción de hormona estimulante de los folículos y también la de hormona luteinizante y, por ello, es poco probable que exista una hormona independiente que libere FSH.

En la figura 17-11 se señalan las estructuras de las seis hormonas hipofisiotrópicas definidas. Se conocen las estructuras de los genes y de las preprohormonas correspondientes a hormona liberadora de tirotropina, hormona liberadora de gonadotropina, somatostatina, hormona liberadora de corticotropina, y hormona liberadora de la hormona de crecimiento. La forma preproTRH contiene seis copias de hormona liberadora de tirotropina. Otras preprohormonas pueden contener otros péptidos hormonalmente activos, además de las hormonas hipofisiotrópicas.

La zona donde se secretan las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas es la eminencia media del hipotálamo, región que contiene pocos pericariones, pero las terminaciones nerviosas se encuentran muy cerca de las asas capilares, de las cuales nacen los vasos porta.

En la figura 17-12 se incluyen los sitios de los pericariones de neuronas que establecen proyecciones con la capa externa de la eminencia media y que secretan las hormonas hipofisiotrópicas; en ella también se señala el sitio de las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina. Las neuronas que descargan hormona liberadora de gonadotropina están situadas principalmente en el área preóptica medial; las que secretan somatostatina se hallan en los núcleos paraventriculares y las que producen hormona liberadora de tirotropina y hormona liberadora de corticotropina se encuentran en las zonas mediales de los núcleos paraventriculares; las que secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento y dopamina están en los núcleos arqueados.

Un número importante, o tal vez todas, de las hormonas hipofisiotrópicas interviene en la secreción de varias de las hormonas adenohipofisiarias (fig. 17-10). En párrafos anteriores, se mencionó la actividad estimuldora de la hormona estimulante de los folículos propia de la hormona liberadora de gonadotropina. La hormona liberadora de tirotropina estimula la secreción de prolactina y de hormona estimulante de tiroides. La somatostatina inhibe la secreción de esta última y también la de la hormona del crecimiento. Normalmente no impide la secreción de otras hormonas adenohipofisiarias, pero anula la secreción anormalmente mayor de hormona adrenocorticotrópica en sujetos con el síndrome de Nelson. La hormona liberadora de corticotropina estimula la secreción de ACTH y de lipotropina β.

Las hormonas hipofisiotrópicas actúan como neurotransmisoras en otras partes del encéfalo, la retina y el sistema nervioso autónomo (cap. 7). Además, la somatostatina está presente en los islotes pancreáticos (cap. 24); los tumores pancreáticos secretan hormona liberadora

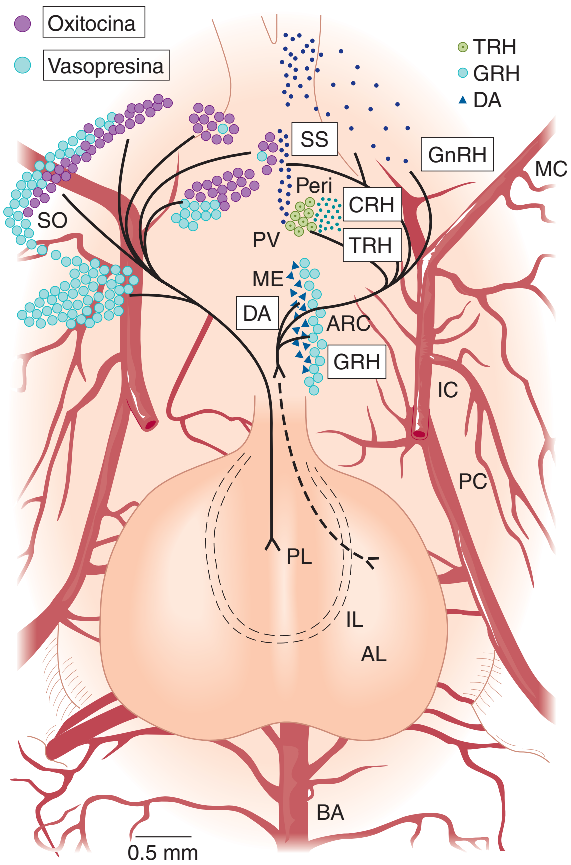


FIGURA 17-12 Sitio de los pericariones de las neuronas que secretan hormonas hipofisiotrópicas, en proyección ventral del hipotálamo y la hipófisis de la rata. AL, lóbulo anterior; ARC, núcleo arqueado; BA, tronco basilar; DA, dopamina; IC, arteria carótida interna; IL, lóbulo intermedio; MC, arteria cerebral media; ME, eminencia media; PC, arteria cerebral posterior; Peri, núcleo periventricular; PL, lóbulo posterior; PV, núcleo paraventricular; SO, núcleo supraóptico; TRH, hormona liberadora de tirotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; TRH, hormona liberadora de tirotropina. Los nombres de las hormonas están dentro de rectángulos y cuadrados (por cortesía de LW Swanson y de ET Cunningham Jr).

de la hormona de crecimiento; en el tubo digestivo se identifican somatostatina y hormona liberadora de tirotropina (cap. 25).

Los receptores de muchas de las hormonas hipofisiotrópicas se acoplan a proteína G. Se han identificado dos receptores humanos de hormona liberadora de corticotropina: hCRH-RI y hCRH-RII. No se ha definido la importancia fisiológica de hCRH-RII, si bien se le ha identificado en muchas zonas del cerebro. Además, una **proteína transportadora de hormona liberadora de corticotropina** en la circulación periférica inactiva esta hormona. Se le identifica también en el citoplasma de células corticotrópicas en la adenohipófisis en donde tal vez participe en la internalización por receptores. Sin embargo, no se ha identificado la acción fisiológica exacta de tal proteína. Otras hormonas hipofisiotrópicas no cuentan con proteínas transportadoras conocidas.

IMPORTANCIA Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La investigación que busca definir las múltiples funciones reguladoras neuroendocrinas del hipotálamo es importante porque coadyuva la explicación de la manera en que la secreción endocrina se ajusta y adapta a las exigencias del entorno cambiante. El sistema nervioso recibe información de cambios en los medios interno y externo, mediante los órganos de los sentidos; realiza ajustes a tales cambios por medio de mecanismos efectores que comprenden los movimientos somáticos, así como modificaciones en la rapidez de secreción de hormonas.

Las manifestaciones de enfermedades hipotalámicas incluyen anomalías neurológicas, cambios endocrinos y alteraciones metabólicas, como la hiperfagia y la hipertermia.

En el cuadro 17-2 se incluyen las frecuencias relativas de signos y síntomas de las enfermedades de esa zona en una gran serie de casos. El médico debe tener en mente siempre la posibilidad de alteraciones hipotalámicas al valorar a toda persona con disfunción hipofisaria, en particular las que muestran deficiencias aisladas de hormonas hipofisiotrópicas.

Un cuadro patológico de interés considerable en este contexto es el **síndrome de Kallmann**, la combinación de hipogonadismo por concentraciones pequeñas de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipogonadotrópico**), con **hiposmia** o **anosmia**, las cuales son la pérdida parcial o completa del olfato. En el embrión, las neuronas que producen hormona liberadora de gonadotropina se desarrollan en las vías nasales y ascienden a los nervios olfatorios para seguir su trayectoria hasta el hipotálamo. Si la migración se evita por anomalías congénitas de dichas vías, las neuronas encargadas de la hormona liberadora de gonadotropina no llegan al hipotálamo y no ocurre madurez de las gónadas durante la pubertad. El síndrome afecta de manera predominante a varones y en muchos casos la causa es la mutación del gen *KALIG1* que está en el cromosoma X y que codifica la molécula de adherencia necesaria para el desarrollo normal del nervio olfatorio. Sin embargo, dicho síndrome afecta a mujeres y quizá sea causado por otras alteraciones genéticas.

CUADRO 17–2 Síntomas y signos en la necropsia de 60 sujetos con enfermedad hipotalámica

Síntomas y signos	Porcentaje de casos
Signos endocrinos y metabólicos	
Pubertad temprana	40
Hipogonadismo	32
Diabetes insípida	35
Obesidad	25
Anomalías de la regulación térmica	22
Emaciación	18
Bulimia	8
Anorexia	7
Signos neurológicos	
Signos oculares	78
Déficit de vías piramidales y sensitivas	75
Cefalea	65
Signos extrapiramidales	62
Vómito	40
Trastornos psíquicos, episodios de ira, etc.	35
Somnolencia	30
Crisis convulsivas	15

Tomado con autorización de Bauer HG: Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. J. Clin Endocrinol 1954;14:13. Consúltese también: Kahana L, et al: Endocrine manifestations of intracranial extrasellar lesions. J Clin Endocrinol 1962;22:304.

REGULACIÓN TÉRMICA

El organismo genera calor por medio del ejercicio muscular, la asimilación de alimentos y por todos los procesos vitales que contribuyen al metabolismo basal. El cuerpo pierde energía por radiación, conducción y vaporización de agua en las vías respiratorias y en la piel. Por la orina y las heces, también se disipan cantidades pequeñas de calor. La temperatura corporal es la consecuencia del equilibrio entre la producción y la pérdida calóricas. La rapidez de las reacciones químicas varía con la temperatura; los sistemas enzimáticos corporales tienen límites térmicos muy estrechos, en los que funcionan de manera óptima; por ambas razones, las funciones corporales dependen de que la temperatura del cuerpo se mantenga en un nivel relativamente constante.

Los invertebrados por lo general no pueden regular su temperatura corporal y por tanto están a merced de su ambiente. En los vertebrados, han evolucionado los mecanismos para conservar la temperatura del organismo, por medio de ajustes en la generación y la pérdida calóricas. En los reptiles, los anfibios y los peces, los mecanismos de ajuste son relativamente rudimentarios, por lo que se ha llamado a dichas especies **poiquilotérmicas**, es decir, de sangre fría, porque su temperatura corporal fluctúa enormemente. En las aves y los mamíferos, animales **homeotérmicos**, opera un grupo de respuestas reflejas integradas primordialmente en el hipotálamo, para conservar la temperatura corporal dentro de límites estrechos, a pesar de fluctuaciones amplias en la temperatura ambiental. Los mamíferos que hibernan constituyen una excepción parcial. En el lapso en que están despiertos son homeotérmicos, pero en la hibernación disminuye su temperatura.

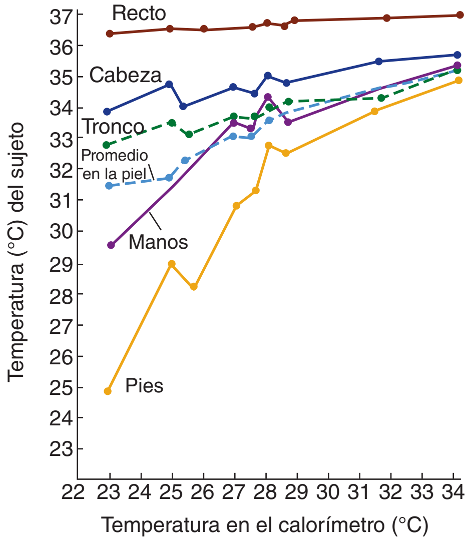


FIGURA 17-13 Temperaturas de diversas zonas del cuerpo de un sujeto desnudo, expuesto a temperatura ambiente, en un calorímetro. (Con autorización de Hardy JD, DuBois EF: Basal heat production and elimination of thirteen normal women at temperatures from 22 degrees C. to 35 degrees. J Nutr 1938 Oct; 48(2):257-293.)

TEMPERATURA CORPORAL NORMAL

En el caso de los animales homeotermos, la temperatura real en la que se conserva el organismo varía de una especie a otra y, en menor medida, de un individuo a otro. En los seres humanos, la cifra normal de la temperatura medida en la boca es de 37°C (98.6°F), pero en una gran serie de adultos jóvenes normales, la temperatura matinal en la boca fue de 36.7°C en promedio, con una desviación estándar de 0.2°C. Por lo comentado, cabría esperar que 95% de todos los adultos jóvenes tenga por las mañanas una temperatura de 36.3 a 37.1°C en la boca (97.3 a 98.8°F; media ± 1.96 desviaciones estándar). Diversas zonas del cuerpo muestran temperaturas diferentes y la magnitud de tal diferencia cambia con la temperatura ambiental (fig. 17-13). En general, las extremidades son más frías que el resto del organismo. La temperatura del escroto está regulada finamente a 32°C; la del recto representa la que priva en el interior del cuerpo y varía poco con las modificaciones de la temperatura del entorno. La temperatura en la boca es 0.5°C menor en comparación con la del recto, pero es modificada por muchos factores, como el consumo de líquidos calientes o fríos, masticar chicle, fumar y la respiración por la boca.

La temperatura central normal del ser humano muestra una fluctuación circadiana regular de 0.5 a 0.7°C. En personas que duermen por la noche y están despiertas durante el día (incluso si están hospitalizadas y en reposo), la temperatura alcanza su mínimo a las 06:00 horas y su máximo por la noche (fig. 17-14). La temperatura llega a su valor más bajo durante el sueño, es un poco mayor en el sujeto despierto pero relajado, y aumenta con la actividad. En las mujeres, una variación adicional cíclica mensual se caracteriza por incremento de la temperatura basal al momento de la ovulación (fig. 22-15). La regulación térmica es menos precisa en niños de corta edad y éstos pueden mostrar normalmente una temperatura que sea 0.5°C o más por arriba de la norma establecida para los adultos.

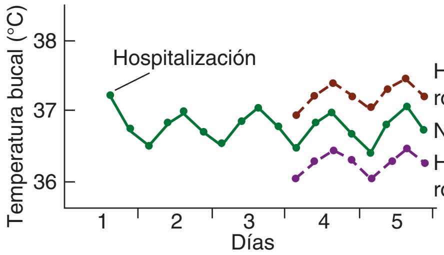


FIGURA 17-14 Registro típico de la temperatura de un paciente hospitalizado que no tenía enfermedad febril alguna. Se observa el aumento leve de la temperatura por la excitación y la aprehensión en el momento de ser hospitalizado, y el ciclo circadiano regular de la temperatura.

En el ejercicio, el calor generado por la contracción muscular se acumula en el cuerpo y la temperatura rectal casi siempre aumenta aun a 40°C (104°F); tal incremento proviene en parte de la incapacidad de los mecanismos de disipación de calor para "contrarrestar" el aumento extraordinario en la cantidad de calor producida, pero algunos datos sugieren que, además, se eleva la temperatura corporal, con lo cual se activan durante el ejercicio los mecanismos de disipación calórica. Asimismo, la temperatura corporal aumenta moderadamente durante la excitación emocional, quizá por la tensión inconsciente de los músculos. Si el metabolismo es intenso como en el hipertiroidismo, el incremento constante puede llegar a 0.5°C; si el metabolismo es menor, como en el hipotiroidismo, la temperatura disminuye (fig. 17-14). Algunos adultos aparentemente sanos tienen constantemente temperatura por arriba de los límites "fisiológicos" (hipertermia constitucional).

PRODUCCIÓN DE CALOR

Diversas reacciones químicas básicas contribuyen a la producción calórica en todo momento. La ingestión de alimentos intensifica la termogénesis, por la acción dinámica específica de los alimentos, pero la principal fuente de calor es la contracción del músculo estriado (cuadro 17-3). La generación de calor puede variar de acuerdo a mecanismos endocrinos, si la persona no consume alimentos ni hace ejercicio muscular. La adrenalina y la noradrenalina dan lugar a un incremento rápido pero breve en la producción térmica; las hormonas tiroideas originan un aumento de evolución lenta pero duradera. Además, la descarga simpática se reduce durante el ayuno y aumenta con el consumo de alimentos.

CUADRO 17-3 Producción y pérdida calóricas corporales

El calor corporal es producido por:
Procesos metabólicos básicos
Ingestión de alimentos (acción dinámica específica)
Actividad muscular

El cuerpo pierde calor por:	**Porcentaje de calor perdido a 21°C**
Radiación y conducción	70
Vaporización del sudor	27
Respiración	2
Micción y defecación	1

Una fuente importante de calor, sobre todo en lactantes, es la **grasa parda**; tal tejido tiene un metabolismo intenso y su función termógena se ha comparado con la de una manta eléctrica.

PÉRDIDA DE CALOR

En el cuadro 17-3 se listan los fenómenos por los cuales el organismo pierde calor cuando la temperatura ambiente es menor que la corporal. La **conducción** es el intercambio calórico entre objetos o sustancias con temperaturas diferentes, cuando están en contacto mutuo. Una característica básica de tal fenómeno es que las moléculas de los objetos se encuentran en movimiento y la magnitud de éste es proporcional a la temperatura; tales moléculas mencionadas chocan con las de objetos más fríos y les transfieren energía calórica. El grado de calor transferido es proporcional a la diferencia térmica entre los objetos en contacto (**gradiente térmico**). La conducción se facilita por la **convección**, que es el desplazamiento de moléculas lejos del área de contacto. Por ejemplo, un objeto en contacto con el aire con temperatura diferente, modifica la densidad de este último; dado que el aire caliente asciende y el frío desciende, entra en contacto con el objeto una nueva "bocanada" de aire. Por supuesto, la convección se facilita en gran medida si el objeto se desplaza en el medio que lo rodea o este último pasa sobre el objeto, verbigracia, cuando una persona nada en agua o si un ventilador eléctrico hace que circule aire en una habitación. La **radiación** es la transferencia de calor por rayos electromagnéticos infrarrojos de un objeto a otro con temperatura diferente, con el cual no está en contacto. Si una persona se halla en un entorno frío, pierde calor por conducción al aire que la rodea y por radiación a los objetos fríos vecinos. Por lo contrario, por supuesto, el calor es transferido a una persona y aumenta la carga térmica por tales procesos, cuando la temperatura externa es mayor que la corporal. Es importante destacar que a causa de la radiación, una persona puede sentir escalofrío en una estancia con paredes frías a pesar de que prive dentro de ella calor relativo. En un día frío pero soleado, el calor del sol reflejado de objetos brillantes ejerce un notable efecto de calentamiento. Por ejemplo, el calor que la nieve refleja es el que permite a los deportistas esquiar con ropas relativamente ligeras a pesar de que la temperatura del aire sea menor que la de congelación.

La conducción se produce desde la superficie de un objeto a la de otro; por esa causa, la temperatura cutánea es el elemento que determina en gran medida la magnitud de la pérdida o ganancia de calor por el cuerpo. El grado de calor que llega a la piel desde tejidos profundos varía con los cambios de la corriente sanguínea a la capa cutánea. Cuando se dilatan los vasos de la piel, permanece en ésta la sangre caliente, en tanto en la vasoconstricción máxima, el calor es retenido en el interior del organismo. La velocidad y el grado con los cuales el calor se transfiere desde los tejidos profundos a la piel recibe el nombre de **conductancia hística**. Las aves tienen una "capa" de pluma muy cerca de la piel y muchos mamíferos también poseen una capa notable de pelo o cerdas. El calor se conduce desde la piel al aire atrapado en la capa mencionada y de dicho aire al exterior. Si aumenta el espesor de la capa de aire "atrapado" al esponjar las plumas o por erección del pelo (**horripilación**), disminuye la transferencia térmica a través de dicha capa y aminoran las pérdidas calóricas (o en un entorno cálido hay ganancia calórica). La "carne de gallina" es el resultado de la horripilación en seres humanos y constituye una manifestación visible de la contracción de los músculos piloerectores, inducida por frío, unidos a la cantidad relativamente pequeña de pelos o cerdas. Por lo regular, las personas complementan la capa de cabello con una o más capas de ropas. El calor es conducido desde la piel a la capa de aire "atrapado" por los vestidos, que sigue su trayectoria, desde el interior hasta su cara externa y de esta última al exterior. La magnitud de la transferencia calórica a través de los vestidos, que está en función de su textura y espesor, es el elemento determinante de la percepción del calor o del frío que se tiene con las ropas, pero también son importantes otros factores, en particular el espesor de la capa de aire cálido atrapado. Las ropas oscuras absorben calor radiado y las claras lo reflejan y lo devuelven al exterior.

La vaporización de agua en la piel y las mucosas de la boca y las vías respiratorias constituye otro proceso decisivo de transferencia de calor desde el cuerpo en los seres humanos y otros animales que sudan. La vaporización de 1 g de agua elimina casi 0.6 kcal de calor. En todo momento se vaporiza una cantidad de agua que ha sido llamada **pérdida insensible**, que es en promedio de 50 ml/h en seres humanos. Al aumentar la secreción de sudor, el grado de su vaporización depende de la humedad del entorno. Un hecho frecuente es que una persona siente más calor en un día húmedo, lo que se debe en parte a que disminuye la vaporización de su sudor, pero incluso en situaciones en que dicho fenómeno es completo, la persona en un entorno húmedo siente más calor en comparación con quien se encuentra en un medio seco. Se desconoce la causa de tal diferencia, pero al parecer depende del hecho de que en el entorno húmedo el sudor se extiende en una zona mayor de la piel, antes de evaporarse. Durante el ejercicio muscular en un entorno cálido, la secreción de sudor llega a ser incluso de 1 600 ml/h y, en una atmósfera seca, gran parte del sudor se vaporiza. Como consecuencia, la pérdida calórica por vaporización del agua varía de 30 a más de 900 kcal/h.

Algunos mamíferos pierden calor por el **jadeo**; esta respiración rápida y superficial incrementa de manera notable la vaporización de agua en boca y vías respiratorias y, con ello, la cantidad de calor perdido. La respiración es superficial, por tal razón es poco el cambio que ésta genera en la composición del aire alveolar (cap. 34).

La contribución relativa de cada uno de los procesos mencionados donde ocurre transferencia calórica desde el cuerpo (cuadro 17-3), varía con la temperatura ambiental. En una temperatura de 21°C, la vaporización corresponde a un componente pequeño en la persona en reposo. Conforme la temperatura ambiente se acerca a la corporal, disminuyen las pérdidas por radiación y aumentan las causadas por vaporización.

MECANISMOS TERMORREGULADORES

Las respuestas termorreguladoras reflejas y semirreflejas en seres humanos se describen en el **cuadro 17-4**; éstas comprenden modificaciones somáticas, endocrinas, conductuales y las originadas en el sistema autónomo. Un grupo de respuestas intensifica la perdida calórica y disminuye la generación de calor; el otro origina el fenómeno contrario. En general, la exposición al calor estimula el primer grupo de reacciones e inhibe el segundo, en tanto la exposición al frío genera el fenómeno contrario.

"Acurrucarse o hacerse un ovillo" es una reacción al frío frecuente de los animales y tiene su equivalente en la posición que

CUADRO 17-4 **Mecanismos reguladores de la temperatura**

Mecanismos activados por el frío
Escalofríos
Hambre
Mayor actividad voluntaria
Mayor secreción de noradrenalina y adrenalina
Menor pérdida calórica
Vasoconstricción cutánea
"Acurrucarse en un ovillo"
Horripilación
Mecanismos activados por el calor
Mayor pérdida calórica
Vasodilatación cutánea
Sudación
Taquipnea
Menor producción de calor
Anorexia
Apatía e inercia

adoptan algunas personas al permanecer en un lecho frío. El acurrucamiento disminuye la superficie corporal expuesta al entorno. El escalofrío es una respuesta involuntaria del músculo estriado, pero el frío también causa incremento general semiconsciente de la actividad motora. Entre los ejemplos se hallan el pataleo y el subir y bajar escaleras en un día frío. La mayor secreción de catecolaminas constituye una respuesta endocrina importante al frío. Los ratones que no sintetizan noradrenalina ni adrenalina porque se les causó bloqueo génico de la dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío. Su vasoconstricción es deficiente y no pueden incrementar la termogénesis en el tejido adiposo pardo, por medio de UCP 1. El frío intensifica la secreción de hormona estimulante de tiroides y el calor la reduce en animales de laboratorio, pero los cambios en la secreción de la hormona tiroestimulante generados por el frío en seres humanos adultos son pequeños y de poca importancia. Todo mundo sabe que en un clima cálido, disminuye la actividad porque "hace demasiado calor como para moverse".

Los ajustes reguladores de la temperatura comprenden respuestas locales y otras de tipo reflejo más generales. Cuando los vasos cutáneos se enfrían, se tornan más sensibles a las catecolaminas y se contraen las arteriolas y las venillas; dicho efecto local del frío "aleja" la sangre de la piel. Otro mecanismo termoconservador importante en animales que viven en agua fría, es la transferencia térmica de la sangre arterial a la venosa en las extremidades. Las venas profundas (**venas comitantes**) transcurren de forma paralela muy cerca de las arterias que llevan sangre a las extremidades, y de ese modo hay transferencia calórica de la sangre arterial caliente que va a las extremidades, a la sangre venosa fría que llega desde ellas (**intercambio a contracorriente**) (cap. 37). Ello limita la capacidad de conservar el calor en la parte distal de las extremidades, pero conserva el calor corporal.

Las respuestas reflejas activadas por el frío son controladas por la zona posterior del hipotálamo; aquellas activadas por calor, las controla la zona anterior de dicho órgano, aunque ocurre termorregulación moderada contra el calor incluso después de descerebración a nivel del mesencéfalo rostral. La estimulación de la porción anterior del hipotálamo causa vasodilatación y sudor cutáneos, y las lesiones de dicha zona originan hipertermia y la temperatura rectal a veces alcanza 43°C (109.4°F). La estimulación de la zona posterior del hipotálamo ocasiona escalofríos y, si el animal muestra alguna lesión en dicha zona, su temperatura corporal disminuye y se acerca a la del entorno.

AFERENTES

Se ha dicho que el hipotálamo integra la información de la temperatura corporal que le llega de receptores sensitivos (de manera predominante los criorreceptores) presentes en piel, tejidos profundos, médula espinal, zonas extrahipotalámicas del cerebro, y del propio hipotálamo. De los cinco impulsos de entrada mencionados, cada uno aporta, en promedio, 20% de la información que es integrada. Se conocen temperaturas centrales "límite" correspondientes a cada una de las respuestas termorreguladoras y cuando el nivel umbral se alcanza, se desencadena la respuesta. Las cifras umbrales son de: 37°C para la sudación y la vasodilatación; 36.8°C para la vasoconstricción; 36°C para la termogénesis química y 35.5°C para el escalofrío.

FIEBRE

La fiebre tal vez sea el signo definitorio más antiguo y universal de enfermedad. Aparece no sólo en mamíferos, sino también en aves, reptiles, anfibios y peces. Cuando surge en animales homeotérmicos, los mecanismos reguladores de la temperatura se comportan como si se ajustaran para conservar la temperatura corporal a un nivel mayor que el normal, es decir, "como si se reajustara el termostato" a una nueva temperatura por encima de 37°C. Los receptores térmicos envían señales de que la temperatura real está por debajo del nuevo punto "reajustado" y se activan los mecanismos termógenos; ello suele originar sensaciones de frío por vasoconstricción cutánea y en ocasiones escalofríos suficientes para que el cuerpo comience a temblar; sin embargo, la naturaleza de la respuesta depende de la temperatura ambiente. El incremento térmico en animales de experimentación a los que se inyecta un pirógeno depende más bien de la mayor termogénesis, del hecho que la persona se encuentre en un entorno frío, y sobre todo de la menor pérdida calórica si se halla en un entorno cálido.

La patogenia de la fiebre se resume en la figura 17-15. Las toxinas generadas por bacterias, como las endotoxinas, actúan en monocitos, macrófagos y células de Kupffer para producir citocinas que se desempeñan como **pirógenos endógenos** (**EP**). Se conocen datos convincentes de que actúan independientemente sustancias como IL-1β, IL-6, IFN-β, IFN-γ y TNF-α (cap. 3) para producir fiebre. Las citocinas señaladas son polipéptidos y es poco probable que las circulantes penetren en el cerebro. En vez de ello, las pruebas sugieren que actúan en el órgano vasculoso de la lámina terminal, uno de los órganos periventriculares (cap. 33); esto a su vez activa el área preóptica del hipotálamo. Las citocinas también son producidas por células del sistema nervioso central (SNC), cuando éstas son estimuladas

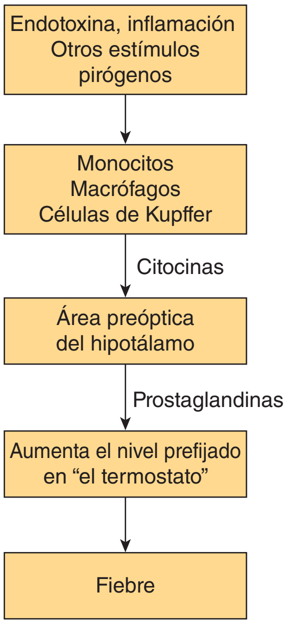

Endotoxina, inflamación
Otros estímulos pirógenos
Monocitos
Macrófagos
Células de Kupffer
Citocinas
Área preóptica del hipotálamo
Prostaglandinas
Aumenta el nivel prefijado en “el termostato”
Fiebre

FIGURA 17-15 **Patogenia de la fiebre.**

por infección y quizá tengan actividad directa en los centros reguladores de la temperatura.

La fiebre generada por las citocinas probablemente proviene de la liberación local de prostaglandinas en el hipotálamo, pues la inyección de tal sustancia en esa zona origina incremento térmico. Además, en el hipotálamo se ejerce directamente el efecto antipirético del ácido acetilsalicílico, fármaco que inhibe la síntesis de prostaglandina. La prostaglandina E2 (PGE_2) es una de las prostaglandinas que causa fiebre; actúa en cuatro subtipos de receptores de ella, como son EP_1, EP_2, EP_3 y EP_4 y la “eliminación” del receptor EP_3 anula la respuesta febril a PGE_2, IL-1β y el lipopolisacárido bacteriano (LPS).

No se ha definido con certeza si la fiebre es beneficiosa para el organismo. Posiblemente lo sea, porque ha evolucionado y persistido como respuesta a las infecciones y otras enfermedades. Muchos microorganismos proliferan mejor dentro de límites relativamente estrechos de la temperatura y al haber hipertermia, su proliferación queda inhibida. Además, al aumentar la temperatura corporal se incrementa la producción de anticuerpos. Antes de contar con los antibióticos, se inducía fiebre de modo artificial para el tratamiento de la neurosífilis y tal medida era beneficiosa. La hipertermia es útil en sujetos infectados de carbunco, neumonía neumocócica, lepra y varios trastornos por hongos, rickettsias y virus. La hipertermia también lentifica la proliferación de algunos tumores. Sin embargo, las temperaturas muy altas son dañinas; la temperatura rectal mayor de 41°C (106°F) por lapsos largos puede causar daño permanente en el cerebro. Si la temperatura excede 43°C, surge un golpe de calor (siriasis) y sobreviene la muerte.

En la **hipertermia maligna**, algunas mutaciones del gen que codifica el receptor de rianodina (cap. 5) permiten la liberación excesiva de calcio durante la contracción muscular activada por algún factor suprafisiológico lesivo (estrés); ello a su vez origina contracturas musculares, mayor metabolismo de músculos y un gran incremento en la generación de calor por dichos órganos. La mayor producción calórica hace que aumente de manera extraordinaria la temperatura corporal, todo lo cual culmina en la muerte si no es tratada.

En personas con mutaciones del gen de **pirina**, proteína en los neutrófilos, también ocurre fiebre periódica; con las del gen de la mevalonato cinasa, enzima que interviene en la síntesis de colesterol y con las del gen del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) de tipo 1, que participa en las respuestas inflamatorias. Sin embargo, se desconoce el mecanismo mediante el cual los tres productos génicos mutantes causan fiebre.

HIPOTERMIA

En mamíferos que hibernan, la temperatura corporal disminuye a cifras bajas sin causar efectos nocivos demostrables al despertar; dicha observación fue el punto de partida de experimentos sobre la hipotermia inducida. Si la piel o la sangre se enfrían a un nivel suficiente para disminuir la temperatura corporal en animales que no hibernan y en seres humanos, se lentifican los fenómenos metabólicos y fisiológicos. Se hacen mucho más lentos la respiración y el latido cardiaco; disminuye la presión arterial y el sujeto pierde el conocimiento. Si la temperatura rectal se acerca a 28°C, se pierde la habilidad de recuperar de manera espontánea la temperatura normal, pero el sujeto todavía vive y si se calienta con una fuente externa, recupera su estado normal. Cuando se toman medidas para evitar la formación de cristales de hielo en los tejidos, en los animales de experimentación puede disminuirse la temperatura corporal por debajo de la congelación, sin ocasionar daño detectable cuando el animal es calentado más adelante.

Los seres humanos toleran temperaturas corporales de 21 a 24°C (70 a 75°F) sin mostrar efectos lesivos permanentes; se ha utilizado la hipotermia inducida en cirugía. Por otra parte, la hipotermia accidental por exposición duradera al aire o al agua fríos es un trastorno grave que obliga a vigilancia cuidadosa y calentamiento rápido.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Entre el hipotálamo y la neurohipófisis, existen conexiones nerviosas y hay otras de tipo vascular entre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- En muchos animales, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la vasopresina y la oxitocina. La primera incrementa la permeabilidad de los túbulos recolectores de los riñones al agua, con lo que se concentra la orina. La oxitocina actúa en las glándulas mamarias (lactancia) y en el útero (contracción).
- La adenohipófisis secreta seis hormonas: adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina), hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina), del crecimiento o somatotropina, estimulante de los folículos (FSH), luteinizante (LH) y prolactina (PRL).
- En el hipotálamo están integrados otros mecanismos complejos del sistema autónomo que conservan la constancia química y térmica del medio interno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La sed es estimulada por

A) incrementos de la osmolalidad y el volumen plasmáticos.

- B) incremento de la osmolalidad plasmática y disminución del volumen plasmático.
- C) disminución de la osmolalidad plasmática y aumento del volumen plasmático.
- D) reducción de la osmolalidad y el volumen plasmático.
- E) inyección de vasopresina en el hipotálamo.

2. Cuando una persona está desnuda en una estancia donde la temperatura del aire es de 21°C (69.8°F) y la humedad de 80%, el cuerpo pierde la mayor cantidad de calor por
   - A) intensificación del metabolismo.
   - B) respiración.
   - C) micción.
   - D) evaporación del sudor.
   - E) radiación y conducción.

En las preguntas 3 a 8, elija la letra A si el reactivo tiene relación con el inciso (a) que se muestra a continuación; B si el punto está relacionado con (b), C si el tema está vinculado con (a) y (b), y D si (a) y (b) no están relacionados.

a) Receptores V_{1A} de vasopresina
b) Receptores V_2 de vasopresina

3. Activación de G_s.
4. Vasoconstricción.
5. Incremento en el nivel intracelular de trifosfato de inositol.
6. Desplazamiento de la acuaporina.
7. Proteinuria.
8. Expulsión de leche.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ: Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. J Neuroendocrinol 2008;20:764.

Lamberts SWJ, Hofland LJ, Nobels FRE: Neuroendocrine tumor markers. Front Neuroendocrinol 2001;22:309.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin 2008;37:213.

McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.

CAPÍTULO 18

Hipófisis

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la hipófisis (glándula pituitaria) y la relación que guarda con sus funciones.
- Describir los tipos de células que están en la zona anterior (adenohipófisis) y analizar cómo su número es controlado en respuesta a demandas fisiológicas.
- Conocer la función de las hormonas derivadas de la proopiomelanocortina en seres humanos y los mecanismos mediante los cuales intervienen para regular la pigmentación en las personas, otros mamíferos y vertebrados inferiores.
- Definir los efectos de la hormona de crecimiento (somatotropina) en el crecimiento y las funciones metabólicas, y la forma en la que el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) puede mediar algunas de sus acciones en la periferia.
- Enumerar los estímulos que regulan la secreción de la hormona de crecimiento y definir sus mecanismos fundamentales.
- Entender la importancia de la secreción de gonadotropina y prolactina por parte de la hipófisis y los mecanismos de su regulación.
- Conocer el origen de los trastornos cuando hay anomalías en la función hipofisiaria, así como en la secreción y la función de la hormona de crecimiento, además de los métodos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis, o glándula pituitaria, se aloja en una concavidad del hueso esfenoides en la base del cerebro; es un centro que coordina y controla muchas de las glándulas endocrinas en el resto del organismo, las cuales se describen en otros capítulos. De muchas maneras, aquélla consiste en dos órganos endocrinos separados (en algunas especies, tres) que contienen muy diversas sustancias hormonalmente activas. La adenohipófisis secreta las hormonas: **estimulante de tiroides** (**TSH, tirotropina**); **adrenocorticotrópica** (**ACTH**); **luteinizante** (**LH**); **estimulante de los folículos** (**FSH**), **prolactina** y **hormona del crecimiento** (**somatotropina**) (fig. 17-9) y recibe gran parte de su riego sanguíneo de los vasos porta hipofisiarios, los cuales inicialmente pasan por la eminencia media, estructura que se encuentra inmediatamente por debajo del hipotálamo. Dicha estructura vascular permite que las células de la adenohipófisis reaccionen de manera eficaz a los factores reguladores liberados por el hipotálamo. De estas hormonas, la prolactina actúa en las glándulas mamarias y, las cinco restantes, por lo menos en parte, son **hormonas trópicas**, es decir, estimulan la secreción de sustancias hormonalmente activas de otras glándulas endocrinas o, en el caso de la somatotropina, al hígado y otros tejidos (véase adelante). Las hormonas trópicas de algunas glándulas endocrinas se exponen en el capítulo correspondiente: TSH en el capítulo 19; y ACTH en el capítulo 20. Sin embargo, en el presente capítulo se revisan las gonadotropinas FSH y LH, junto con la prolactina.

La porción posterior de la hipófisis (neurohipófisis) en los mamíferos consiste de manera predominante en nervios cuyo cuerpo o pericarion está en el hipotálamo y almacenan **oxitocina** y **vasopresina** en las terminaciones neuronales para ser liberadas en la corriente sanguínea. En el capítulo 17 se revisan la secreción de dichas hormonas y la participación global del hipotálamo y la eminencia mediana para regular la adenohipófisis y la neurohipófisis. En algunas especies se ha identificado también un lóbulo intermedio desarrollado, en tanto que en los seres humanos es una estructura rudimentaria.

A pesar de esto, el lóbulo intermedio y la adenohipófisis contienen derivados hormonalmente activos de la molécula de proopiomelanocortina (POMC) que controlan la pigmentación de la piel, entre otras funciones (véase adelante).

Para evitar repeticiones en este capítulo, se analiza en particular la hormona de crecimiento (somatotropina) y su participación en el crecimiento y para facilitar la actividad de otras hormonas, junto con algunas consideraciones generales respecto de la hipófisis. También se señalan las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH), las cuales son la hormona estimulante de melanocitos α (MSH α) y la hormona estimulante de melanocitos β (MSH β).

MORFOLOGÍA

ANATOMÍA MACROSCÓPICA

La anatomía de la hipófisis se resume en la figura 18-1 y se revisa en detalle en el capítulo 17. La neurohipófisis, está compuesta en gran medida por las terminaciones de los axones que provienen de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se forma inicialmente como una extensión de dicha estructura. Por otra parte, la adenohipófisis, contiene células endocrinas que almacenan sus hormonas características y en el embrión nace de una invaginación de la faringe (**bolsa de Rathke**). El lóbulo intermedio, en especies en las cuales está desarrollado, se forma en el embrión a partir de la mitad dorsal de dicha bolsa, pero está adherido muy estrechamente a la neurohipófisis en el adulto. Dicho lóbulo está separado de la adenohipófisis por restos de la cavidad de la bolsa de Rathke, la **hendidura residual**.

ESTRUCTURA HISTOLÓGICA

En la neurohipófisis, se observa que las terminaciones de los axones supraópticos y paraventriculares se encuentran en estrecha relación con los vasos sanguíneos. También se detectan **pituicitos**, células estrelladas que son astrocitos modificados.

Como se destacó antes, el lóbulo intermedio es rudimentario en los seres humanos y en unas cuantas especies de mamíferos; en tales especies, gran parte de sus células están incorporadas a la adenohipófisis.

A lo largo de la hendidura residual, se encuentran pequeños folículos similares a los tiroideos y algunos contienen un poco de coloide (cap. 19); se desconoce la función del coloide, si la tiene.

La adenohipófisis, está compuesta de cordones celulares entrelazados y una extensa red de capilares sinusoides. El endotelio de tales vasos finos es fenestrado, similar al de otros órganos endocrinos. Las células contienen gránulos de hormona almacenada, que son expulsados por exocitosis; el paso siguiente es que los constituyentes de los gránulos penetran en los capilares hasta ser llevados a los tejidos efectores.

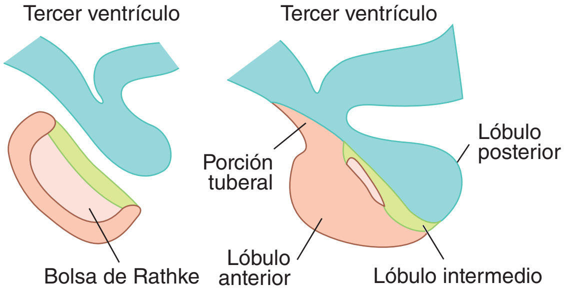


FIGURA 18-1 Esquema de la formación de la hipófisis (*izquierda*) y las partes de ésta en el adulto (*derecha*).

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

Se han identificado cinco tipos de células secretoras en la adenohipófisis por medio de inmunocitoquímica y microscopia electrónica. Tales células son: las somatotropas, que secretan hormonas de crecimiento; lactotropas (llamadas también mamotropas), que liberan prolactina; corticotropas, que secretan a la hormona adrenocorticotrópica; tirotropas, que secretan hormona estimulante de tiroides, y las gonadotropas, las cuales liberan hormonas estimulante de los folículos y luteinizante. Las características de cada célula se resumen en el cuadro 18-1. Algunas células pueden contener dos hormonas o más. También es destacable que las tres hormonas glucoproteínicas hipofisiarias, FSH, LH y TSH, a pesar de estar formadas por dos subunidades, tienen una subunidad α común, producida por un solo gen y poseen la misma composición de aminoácidos en cada una de ellas, aunque varían sus residuos carbohidratos. Es necesaria la combinación de la subunidad α con la β características de cada hormona, a fin de obtener la máxima actividad fisiológica. Las subunidades β, producidas por genes separados y con estructuras diferentes, confieren especificidad hormonal (cap. 16). Las subunidades α son extraordinariamente intercambiables y se pueden crear moléculas híbridas. Además, la gonadotropina coriónica humana (hCG), que corresponde a una glucoproteína placentaria, muestra subunidades α y β (cap. 22).

Asimismo, el lóbulo anterior de la hipófisis contiene células foliculoestrelladas que envían prolongaciones entre las células secre-

CUADRO 18-1 Células hormonógenas de la adenohipófisis de seres humanos

Tipo celular	Hormonas que secreta	% del total de células secretoras
Somatotropas	Hormona de crecimiento	50
Lactotropas	Prolactina	10–30
Corticotropas	ACTH	10
Tirotropas	TSH	5
Gonadotropas	FSH, LH	20

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

toras granuladas. Dichas células generan factores paracrinos que regulan el crecimiento y la función de las células secretoras mencionadas. De ese modo, el lóbulo anterior puede ajustar la proporción relativa de tipos de células secretoras para satisfacer diferentes exigencias en cuanto a hormonas distintas en etapas diversas de la vida. En fechas recientes, se ha atribuido dicha plasticidad a la presencia de un pequeño número de células madre pluripotenciales que persisten en la glándula del adulto.

PROOPIOMELANOCORTINA Y DERIVADOS

BIOSÍNTESIS

Las células del lóbulo intermedio, si están presentes, y las corticotrópicas de la adenohipófisis sintetizan una gran proteína precursora que es desdoblada para formar una familia de hormonas. Después de eliminación del péptido señalizador se conoce a dicha prohormona como **proopiomelanocortina** (**POMC**); dicha molécula también se sintetiza en el hipotálamo, pulmones, tubo digestivo y placenta. La estructura de esta molécula, así como sus derivados, se presentan en la figura 18-2. En las células corticotropas es hidrolizada hasta formar ACTH y lipotropina β (LPH), además de una cantidad pequeña de endorfina β, y así se produce la secreción de tales sustancias. En las células del lóbulo intermedio, la proopiomelanocortina es hidrolizada hasta formar el péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio (CLIP), la hormona lipotropina γ (LPH γ) y cantidades apreciables de endorfina β. Se desconocen las funciones del péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio y de la hormona lipotropina γ (si las tienen), en tanto se sabe que la endorfina β es un péptido opioide (cap. 7) con cinco residuos aminoácidos de metencefalina en la terminación amino. También se forman las **melanotropinas**: hormonas estimulantes de melanocitos α y β (MSH α y MSH β). Sin embargo, el lóbulo intermedio en seres humanos es rudimentario y al parecer en los adultos, no secreta dichas melanotropinas. No obstante, en algunas especies, las melanotropinas desempeñan funciones fisiológicas importantes, como se describe más adelante.

CONTROL DEL COLOR DE LA PIEL Y ANOMALÍAS PIGMENTARIAS

Los peces, los reptiles y los anfibios cambian el color de su piel con fines de termorregulación, camuflaje y exhibiciones conductuales; dicho fenómeno lo realizan en parte al expulsar o introducir gránulos negros o pardos de la periferia de células pigmentadas llamadas **melanóforos.** Los gránulos están compuestos por **melaninas** que se sintetizan a partir de la dopamina (cap. 7) y dopaquinona. El desplazamiento de los gránulos es controlado por hormonas y neurotransmisores diversos, que incluyen las hormonas estimulantes de melanocitos α y β, la hormona melaninoconcentradora, la melatonina y las catecolaminas.

Los mamíferos no poseen melanóforos que contengan gránulos pigmentarios con la propiedad de dispersarse y concentrarse, pero tienen **melanocitos**, los cuales presentan innumerables prolongaciones y, dentro de ellas, gránulos de melanina. Los melanocitos expresan receptores de **melanotropina-1**. El tratamiento con hormonas estimulantes de melanocitos acelera la síntesis de melanina; con ello, en seres humanos se advierte fácilmente oscurecimiento de la piel en 24 h. Como se mencionó en párrafos anteriores, en los seres humanos adultos no circulan hormonas estimulantes de melanocitos α y β, y se desconoce su función. Sin embargo, la hormona adrenocorticotrópica se fija a los receptores de melanotropina-1. Por tal razón, los cambios de pigmentación que surgen en algunas endocrinopatías de seres humanos provienen de alteraciones en la hormona adrenocorticotrópica circulante. Por ejemplo, la palidez anómala es una característica propia del hipopituitarismo. En sujetos con insuficiencia suprarrenal por alguna enfermedad primaria de tal glándula, se observa hiperpigmentación; por tal razón, la aparición de esta última en casos de insuficiencia suprarrenal descarta la posibilidad de que esta deficiencia sea consecuencia de enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo, porque en dichas situaciones no aumenta la concentración plasmática de hormona adrenocorticotrópica (cap. 20). Otros trastornos de la pigmentación son efectos de mecanismos periféricos. En el **albinismo**, existe incapacidad congénita de sintetizar melanina; esto puede ser consecuencia de diversos defectos genéticos en las vías de síntesis de dicho pigmento. En el **albinismo localizado** se observan zonas de piel sin melanina como efecto de alteraciones congénitas en la migra-

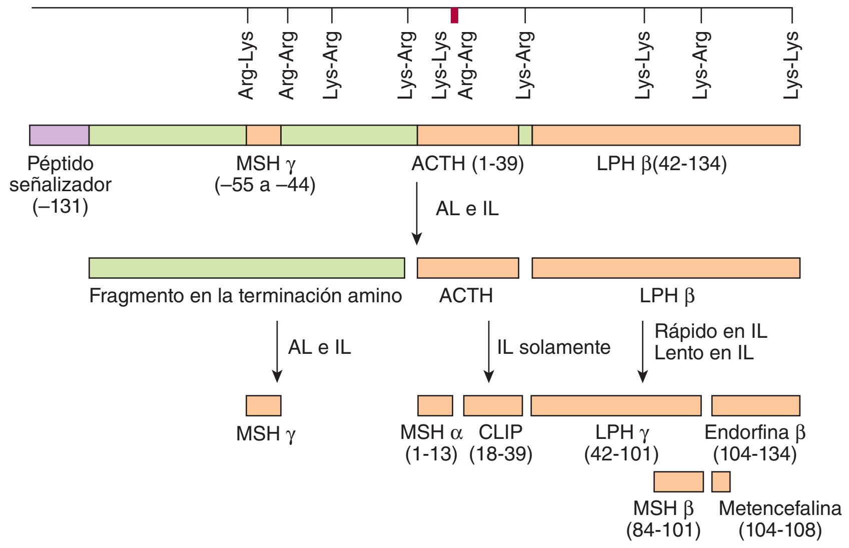


FIGURA 18-2 Esquema de la molécula de preproopiomelanocortina formada en las células hipofisiarias, las neuronas y otros tejidos. Los números dentro de paréntesis identifican las secuencias de aminoácidos en cada uno de los fragmentos polipéptidos. Por comodidad se han enumerado las secuencias mencionadas a partir de la terminación amino de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y su lectura debe hacerse hacia la porción terminal carboxilo de la molécula original, en tanto las secuencias de aminoácidos en la otra parte de la molécula se leen hacia la izquierda, hasta –131, que es la terminación amino de la molécula original. También se señalan los sitios de Lys-Arg y otros pares de aminoácidos básicos; éstos constituyen los sitios de proteólisis en la formación de los fragmentos más pequeños de la molécula original. AL, lóbulo anterior (adenohipófisis); IL, lóbulo intermedio.

ción de los melanoblastos desde la cresta neural durante el desarrollo embrionario. El trastorno y el perfil precisos de dicha pérdida se transmiten de una generación a otra. El **vitíligo** también incluye una pérdida similar de melanina en algunas áreas, pero el trastorno evoluciona poco a poco después del nacimiento, como consecuencia de algún proceso autoinmunitario que afecta los melanocitos.

HORMONA DE CRECIMIENTO

BIOSÍNTESIS Y PROPIEDADES QUÍMICAS

El brazo largo del cromosoma 17 del ser humano contiene el "cúmulo" de hormona de crecimiento-somatotropina coriónica humana (hGH-hCS) que comprende cinco genes: uno, *hGH-N*, que codifica la forma más abundante ("normal") de la hormona de crecimiento. El segundo, el *hGH-V*, codifica la modalidad variante de la hormona (véase adelante); dos genes más codifican la somatotropina coriónica humana (hCS) (cap. 22) y, el quinto, es probablemente un seudogén de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

La hormona de crecimiento secretada en la circulación por la hipófisis comprende una mezcla compleja de hGH-N, péptidos provenientes de dicha molécula con grados diversos de modificaciones postraduccionales, como la glucosilación y una variante "híbrida" de hGH-N que no posee los aminoácidos 32 a 46. No se conoce en detalle la importancia fisiológica de este conjunto complejo de hormonas, porque sus semejanzas estructurales en particular dificultan cuantificar por separado la correspondiente a cada especie. Sin embargo, han surgido pruebas de que si bien algunos péptidos comparten funciones muy amplias, a veces tienen acciones contrarias. Por otra parte, la hormona de crecimiento humana V (hGH-V) y la somatotropina coriónica humana son productos predominantemente de la placenta y por tanto, se les detecta en cantidades apreciables en la circulación durante el embarazo (cap. 22).

ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La estructura de la hormona de crecimiento varía de manera extraordinaria de una especie a otra. Las hormonas de cerdo y simio ejercen sólo un efecto transitorio en el cobayo. En monos y seres humanos, las hormonas de crecimiento de bovinos y porcinos no tienen siquiera el efecto transitorio mencionado, aunque las hormonas de simios y personas muestran actividad total en las dos especies correspondientes. Los hechos anteriores son importantes en comentarios de salud pública en cuanto a la presencia de hormonas de crecimiento de bovinos (para incrementar la producción de leche) en productos lácteos, y también la gran difusión de los complementos de dichas hormonas, los cuales se anuncian y venden por Internet entre los fisicoculturistas. Como aspecto de controversia, se ha suministrado hormona de crecimiento humana obtenida por bioingeniería a niños de talla corta, pero por lo demás sanos (sin deficiencia de dicha hormona) con resultados al parecer limitados.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS, UNIÓN Y METABOLISMO

Una parte de la hormona de crecimiento circulante se une a una proteína plasmática, que corresponde a un gran fragmento del dominio extracelular del receptor de la hormona (véase adelante). Al parecer, surge por separación de los receptores en seres humanos y su concentración expresa el número de receptores de dicha hormona en los tejidos. En promedio, 50% del fondo común circulante de la actividad de la hormona de crecimiento se encuentra en forma unida proporcionando así una "reserva" de la hormona para compensar las grandes fluctuaciones de su secreción (véase adelante).

En circunstancias normales, el valor basal de hormona de crecimiento en plasma es menor de 3 ng/ml, medido por radioinmunoanálisis en adultos normales; abarca la forma unida a proteínas y también la libre. La hormona se metaboliza con rapidez, tal vez por lo menos en parte, en el hígado. La vida media de la hormona circulante es de 6 a 20 min y la producción diaria de la misma, según cálculos, es de 0.2 a 1.0 mg/día en adultos.

RECEPTORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El receptor de hormona de crecimiento es una proteína con 620 aminoácidos con una gran porción extracelular, un dominio transmembrana y otra gran región citoplásmica. Es miembro de la superfamilia de receptores citocínicos, que se describen en el capítulo 3. La hormona de crecimiento tiene dos dominios de unión a receptor y, cuando el primero lo hace a un receptor, el segundo atrae al otro sitio, y así se genera un homodímero **(fig. 18-3)**. La dimerización es esencial para la activación del receptor.

La hormona de crecimiento o somatotropina ejerce efectos amplios en el organismo (véase adelante), por lo que a pesar de la imposibilidad de correlacionar con exactitud los efectos intracelulares con los globales en el organismo, no sorprende que a semejanza de la insulina, la somatotropina active diferentes cascadas de señalización intracelular (fig. 18-3). De particular interés es su activación de la vía tirosina cinasa Janus 2-transductores de señales de la transcripción activada (JAK2-STAT). Los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT, *signal transducers and activators of transcription*) son una familia de factores de transcripción citoplásmicos, que una vez hecha la fosforilación por las JAK cinasas, migran al núcleo en donde activan algunos genes. Se sabe que las vías de JAK-STAT median los efectos de la prolactina y otros factores de crecimiento.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

En animales jóvenes en quienes no se han fusionado las epífisis a las diáfisis en los huesos largos (cap. 21), el crecimiento es inhibido por la hipofisectomía y es estimulado por la hormona de crecimiento. Se acelera la condrogénesis y conforme se ensanchan las láminas epifisiarias cartilaginosas, depositan más matriz ósea en las epífisis; de esta forma, aumenta la estatura. La utilización a largo plazo de la hormona de crecimiento en animales ocasiona gigantismo.

Una vez cerradas las epífisis, es imposible el crecimiento longitudinal o lineal; en este caso, el exceso de hormona de crecimiento causa deformidades óseas y de partes blandas, conocidas como **acromegalia**. El volumen de casi todas las vísceras se incrementa y también el contenido proteínico del organismo; además, se reduce el contenido de grasa **(Recuadro clínico 18-1)**.

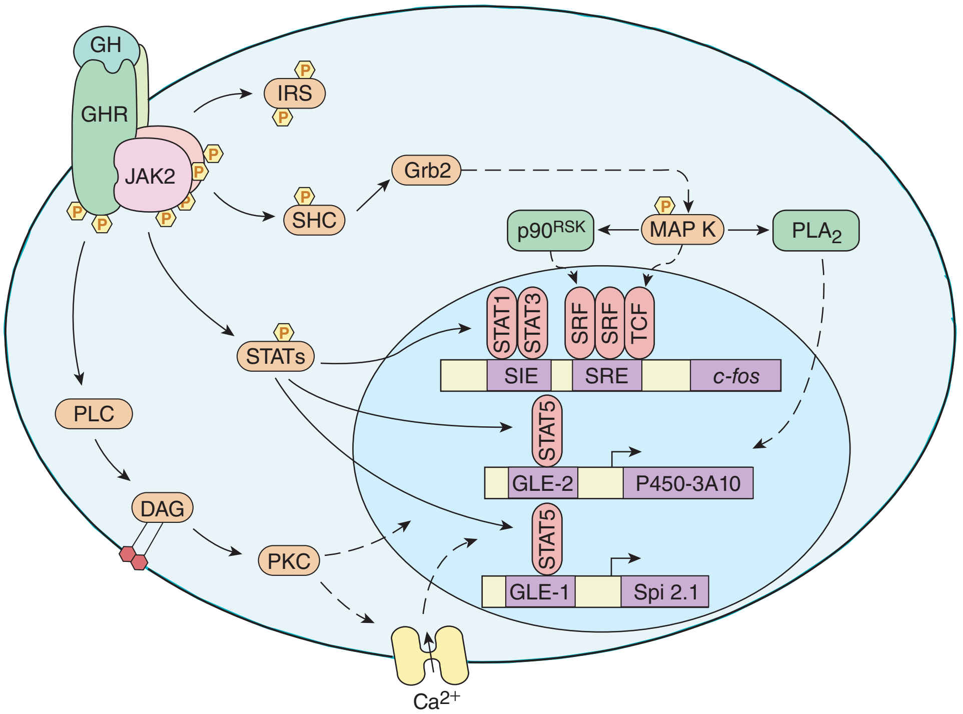


FIGURA 18-3 Algunas de las principales vías señalizadoras activadas por el receptor de hormona de crecimiento (GHR) dimerizado. Las flechas continuas indican vías establecidas y las de guiones, vías probables. En el capítulo 2 se exponen los detalles de la vía de PLC y la que va de Grb2 a MAP K. Las pequeñas letras P dentro de los hexágonos amarillos representan la fosforilación del factor indicado. GLE-1 y GLE-2, elementos de respuesta activados por interferón γ; IRS, sustrato del receptor de insulina; $p90^{RSK}$, una S6 cinasa; PLA_2, fosfolipasa A_2; SIE, elemento inducido por la Sis; SRE, elemento de respuesta en suero; SRF, factor de respuesta en suero; TCF, factor del complejo ternario.

EFECTOS EN LA HOMEOSTASIS DE PROTEÍNAS Y ELECTRÓLITOS

La somatotropina es una hormona anabólica proteínica y genera un balance de nitrógeno y de fósforo positivos, una mayor concentración plasmática de fósforo y disminución en la cifra de nitrógeno ureico y de aminoácidos en sangre. En adultos con deficiencia de la hormona, el uso de la misma somatotropina, pero obtenida por bioingeniería, hace que aumente la masa corporal magra y disminuya la grasa corporal, junto con incremento en el metabolismo y reducción en el colesterol plasmático. Aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo. Aminora la excreción de sodio y de potasio por una acción que no depende de las suprarrenales, tal vez porque ambos electrólitos son "desviados" desde los riñones a los tejidos en crecimiento. Por otra parte, la excreción de 4-hidroxiprolina, un aminoácido, aumenta durante la fase de crecimiento y refleja la habilidad de la somatotropina para estimular la síntesis del colágeno soluble.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y GRASAS

En el capítulo 24 se señalan las acciones de la hormona de crecimiento en el metabolismo de carbohidratos. Se sabe que, por lo menos, algunas formas de la hormona son diabetógenas, porque incrementan la producción de glucosa en el hígado y generan un efecto antiinsulínico en los músculos. La hormona también es cetógena e incrementa las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres (FFA); al aumentar dichas concentraciones, en el transcurso de algunas horas, se obtiene una fuente fácil de energía para los tejidos durante la hipoglucemia, el ayuno y los estímulos estresantes. La somatotropina no estimula directamente las células β del páncreas, pero intensifica la propiedad de la glándula para reaccionar a estímulos insulinógenos, como la arginina y la glucosa; constituye un mecanismo adicional por el cual la hormona activa el crecimiento, porque la insulina posee un efecto anabólico proteínico (cap. 24).

SOMATOMEDINAS

Los efectos de la hormona de crecimiento en el crecimiento, el cartílago y el metabolismo de proteínas dependen de la interacción entre la misma y las **somatomedinas**, que son factores polipeptídicos de crecimiento secretados por el hígado y otros tejidos. El primero que fue aislado recibió el nombre factor de sulfación, porque estimulaba la incorporación de sulfatos en el cartílago. Sin embargo, también propiciaba la formación de colágeno por lo que se cambió su nombre al de somatomedina. Poco después, se supo que existían diferentes tipos de dicha sustancia y que éstos eran miembros de una familia cada vez mayor de **factores de crecimiento** que influyen en diferentes tejidos y órganos.

Las principales somatomedinas circulantes (y en los seres humanos quizá las únicas) son el **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I** (**IGF-I, somatomedina C**) y **factor de crecimiento similar a la insulina tipo II** (**IGF-II**); ambos guardan relación muy cercana con la insulina, excepto que sus cadenas C no están separadas (fig. 18-4) y poseen una extensión de la cadena A llamada dominio D.

RECUADRO CLÍNICO 18-1

Gigantismo y acromegalia

Los tumores de células somatotropas de la adenohipófisis (adenoma hipofisario) secretan grandes cantidades de hormona de crecimiento, lo cual origina **gigantismo** en niños y **acromegalia** en adultos. Si el tumor aparece antes de la pubertad, la persona puede alcanzar una talla extraordinaria. Por otra parte, una vez terminada la fase de crecimiento lineal, surgen los signos característicos de acromegalia, que incluyen agrandamiento notable de manos y pies, cambios vertebrales atribuibles a osteoartritis, hinchazón de partes blandas, hirsutismo y protrusión de la zona supraciliar y del maxilar inferior. Al final, el crecimiento anormal de vísceras entorpece su función, al grado que el trastorno, el cual tuvo comienzo insidioso, puede ser letal si no es tratado. La hipersecreción de la hormona de crecimiento se acompaña de mayor producción de prolactina, en 20 a 40% de personas con acromegalia. En promedio, 25% de los pacientes muestra alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y 4% de las mujeres termina por expulsar leche sin estar embarazadas. La acromegalia puede ser causada por tumores extrahipofisiarios e intrahipofisiarios que secretan somatotropina, así como por tumores hipotalámicos que secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento, pero estos últimos son inusuales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El elemento básico del tratamiento de la acromegalia sigue siendo el uso de análogos somatostatínicos que inhiben la secreción de hormona del crecimiento. En fecha reciente se ha sintetizado un antagonista del receptor de esta hormona y según se sabe, disminuye IGF-I plasmática y produce mejoría clínica en casos de acromegalia que no reaccionan a otros tratamientos. También es útil en la acromegalia y en el gigantismo la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario, pero a veces su práctica es muy difícil por las características invasivas de la neoplasia. En cualquier caso, se debe continuar con fármacos complementarios después de la operación, a fin de controlar los síntomas activos.

Otro miembro de la familia es la hormona relaxina (cap. 22). Los seres humanos tienen dos isoformas afines de la relaxina que se asemejan al factor de crecimiento similar a la insulina tipo II. En el cerebro del hombre, se ha identificado una variante de IGF-I, el cual no posee los tres residuos aminoácidos en la terminación amino; también se han observados formas variantes de IGF-II (fig. 18-4). En hígado, cartílago y otros tejidos, se detectan ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) de IGF-I y IGF-II, lo cual denota que son sintetizados en esos tejidos.

Las propiedades de IGF-I y IGF-II y de la insulina se comparan en el **cuadro 18-2**; se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas y, por lo menos en el caso del IGF-I, prolongan su semivida en la circu-

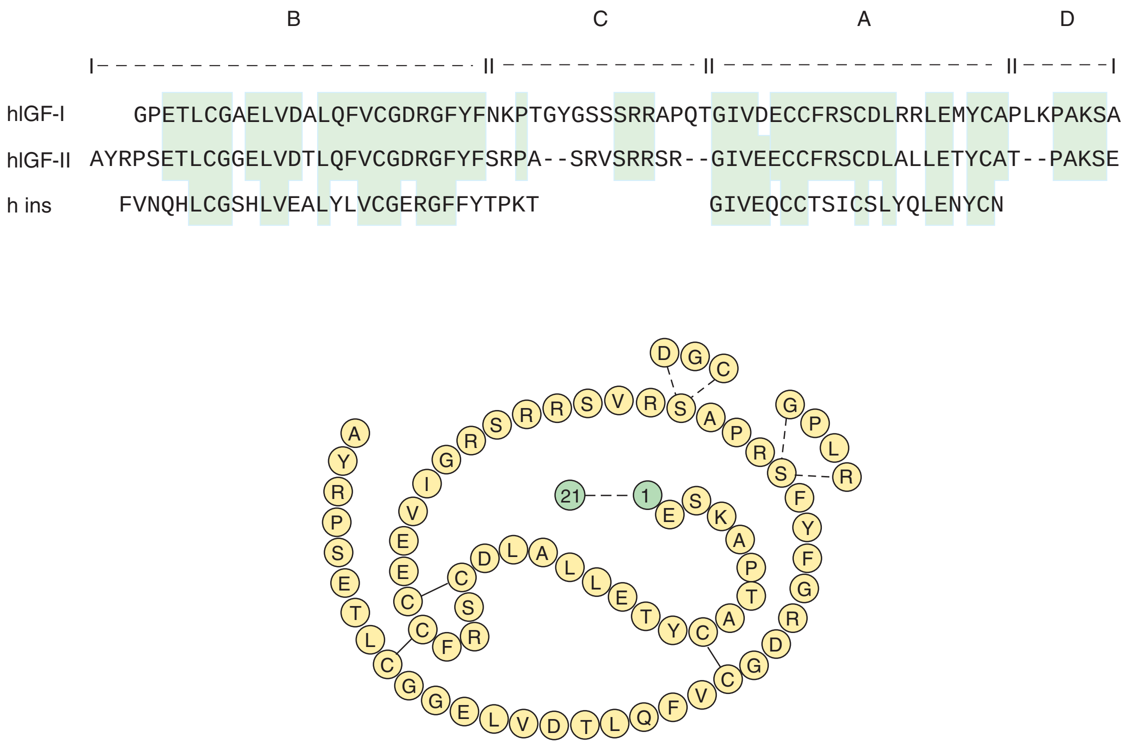

B
C
A
D
hIGF-I GPETLCGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRRLEMYCAPLKPAKSA
hIGF-II AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPA--SRVSRRSR--GIVEECCFRSCDLALLETYCAT--PAKSE
h ins FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT GIVEQCCTSICSLYQLENYCN
21
1

FIGURA 18-4 Estructuras de IGF-I e IGF-II e insulina (ins) en seres humanos (porción superior). El esquema inferior indica la estructura de IGF-II humano con sus enlaces disulfuro y también tres estructuras variantes: una extensión de 21 aminoácidos en la terminación carboxilo; una sustitución tetrapéptida en Ser-29 y otra tripéptida en Ser-33.

CUADRO 18-2 Comparación de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)

	Insulina	IGF-I	IGF-II
Otros nombres	…	Somatomedina C	Actividad estimulante de la multiplicación (MSA)
Número de aminoácidos	51	70	67
Origen	Células B pancreáticas	Hígado y otros tejidos	Diversos tejidos
Regulación de la concentración por	Glucosa	Hormona de crecimiento después del nacimiento; estado nutricional	
Concentraciones plasmáticas	0.3-2 ng/ml	10-700 ng/ml; valor máximo en la pubertad	300-800 ng/ml
Proteínas transportadoras en plasma	No	Sí	Sí
Función principal	Control del metabolismo	Crecimiento de hueso y cartílago	Crecimiento en la vida fetal

lación. Se han identificado seis proteínas transportadora diferentes del factor de crecimiento similar a la insulina con distinta distribución en diversos tejidos. Todas aparecen en el plasma, y la proteína transportadora 3 de factor del crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) constituye 95% del transporte en la circulación. En el capítulo 24, se expone la contribución de los factores de crecimiento similares a la insulina a la actividad insuliniforme en la sangre. El receptor de IGF-I es muy semejante al de la insulina y es probable que utilice vías similares o idénticas de señales intracelulares. El receptor de IGF-II tiene una estructura diferente (fig. 24-5) e interviene en la "biodestinación" intracelular de hidrolasas ácidas y otras proteínas para que actúen en los organelos intracelulares. Antes del nacimiento, la secreción de IGF-I no depende de la hormona del crecimiento, pero es estimulado por ésta después de nacer y posee notable actividad estimuladora del crecimiento. Su concentración en plasma aumenta durante la niñez y alcanza su punto máximo en la pubertad, para disminuir a valores reducidos en la senectud. En gran medida, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II no depende de la hormona de crecimiento; interviene en el crecimiento del feto antes de nacer. En fetos humanos en los cuales ésta se sobreexpresa, algunos órganos, en particular la lengua, otros músculos, los riñones, el corazón y el hígado, se desarrollan de manera desproporcionada en relación con el resto del cuerpo. En los adultos, el gen para IGF-II se expresa sólo en el plexo coroideo y las meninges.

ACCIONES DIRECTAS E INDIRECTAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Los conocimientos del mecanismo de acción de la hormona de crecimiento han evolucionado. Originalmente se pensó que generaba el crecimiento por acción directa en los tejidos y más tarde se planteó que actuaba únicamente gracias a su capacidad de inducir la síntesis de somatomedinas. Sin embargo, si se inyecta la hormona de crecimiento en una epífisis tibial proximal se produce un incremento unilateral del cartílago y este último, a semejanza de otros tejidos, sintetiza IGF-I. Una hipótesis actual para explicar tales resultados sostiene que la hormona del crecimiento actúa en el cartílago para transformar los condroblastos en células que responden a IGF-I. Este último factor producido en forma local y también el circulante hace que el cartílago crezca. Sin embargo, sigue siendo importante la intervención independiente de dicho factor circulante, porque la infusión intravenosa en ratas sin hipófisis, restaura el crecimiento óseo y corporal. De modo global, parece que dicha hormona y las somatomedinas se desempeñan de manera concertada y por colaboración, y que de forma independiente estimulan las vías que culminan en el crecimiento. La situación se complica casi inevitablemente por la existencia de múltiples formas de la hormona en la circulación, las cuales a veces, en algunas situaciones, tienen efectos contrarios.

En la figura 18-5 se resumen los criterios actuales sobre otras acciones de la hormona de crecimiento y del IGF-I. Sin embargo, esta hormona probablemente se combina con dicho factor en la circulación y también con el producido localmente, en diversas proporciones, originar por lo menos algunos de los efectos mencionados.

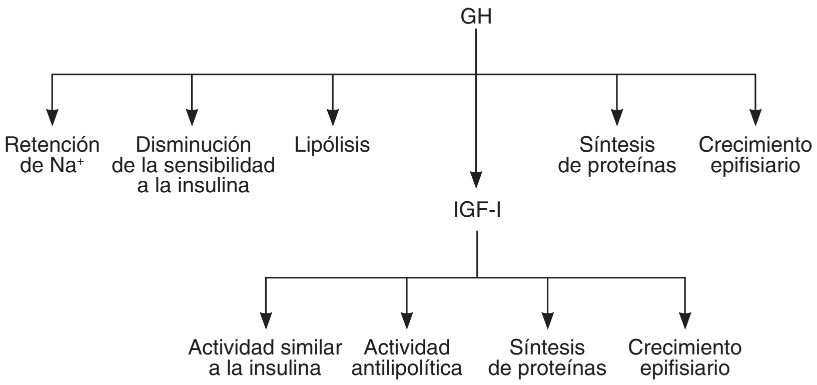


FIGURA 18-5 Acciones directas e indirectas de la hormona de crecimiento (GH). Estas últimas son mediadas por la capacidad de la hormona para inducir la producción de IGF-I. (Con autorización de R Clark and N Gesundheit.)

CONTROL HIPOTALÁMICO Y PERIFÉRICO DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La secreción de la somatotropina (hormona de crecimiento) no es estable en el transcurso del tiempo. Los adolescentes muestran las concentraciones máximas circulantes y le siguen en ese orden los niños y por último, los adultos. Las concentraciones disminuyen en la edad avanzada, por lo que ha surgido gran interés por inyectar la hormona para antagonizar los efectos del envejecimiento. Ésta incrementa la masa corporal magra y disminuye la grasa del cuerpo, pero no causa incrementos estadísticamente significativos de la potencia muscular ni del estado psíquico. A las fases del desarrollo, se sobreañaden variaciones diurnas en la secreción de la hormona. Durante el día se detectan concentraciones relativamente bajas, salvo que existan elementos específicos que activen su liberación (véase adelante). En el sueño, por otra parte, se generan grandes incrementos pulsátiles de secreción de la hormona; por tal razón, no sorprende que dicha secreción esté bajo control hipotalámico. El hipotálamo regula la producción de somatotropina al secretar la hormona que la libera o somatoliberina (GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento) y también de somatostatina, la cual inhibe la liberación de dicha hormona (cap. 17). Así, el equilibrio entre los efectos de dichos factores hipotalámicos en la hipófisis será el elemento que rija la magnitud de la liberación de la hormona. De este modo, los estímulos para la secreción de la hormona actúan al incrementar la secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento por parte del hipotálamo, disminuir la de somatostatina o por ambos mecanismos. Un tercer elemento regulador de la secreción de la hormona de crecimiento es la **ghrelina**. El sitio principal de la síntesis y la secreción de dicha sustancia es el estómago, pero asimismo se genera en el hipotálamo y posee notable actividad estimulante de la hormona de crecimiento. Además, al parecer interviene en la regulación de la ingestión de alimentos (cap. 26).

La secreción de hormona de crecimiento está controlada por un asa de retroalimentación, a semejanza de la que se observa con otras hormonas adenohipofisiarias (cap. 16). Actúa en el hipotálamo para antagonizar la liberación de hormona liberadora de la hormona de crecimiento. La somatotropina también incrementa las concentraciones circulantes de IGF-I, y éste a su vez ejerce un efecto inhibidor directo en la secreción de dicha hormona por la hipófisis; también estimula la secreción de somatostatina (fig. 18-6).

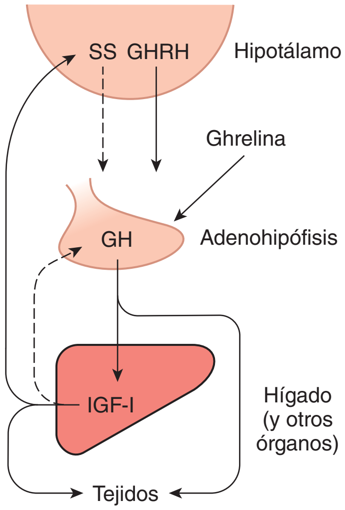


FIGURA 18-6 Control por retroalimentación de la secreción de hormona de crecimiento (GH). Las flechas continuas representan efectos positivos y las de guiones, inhibición. GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. GH, hormona de crecimiento SS, somatostatina.

Estímulos que afectan en la secreción de la hormona de crecimiento

La concentración basal plasmática de la hormona de crecimiento (somatotropina) varía de 0 a 3 ng/ml en adultos normales. Sin embargo, es imposible conocer las velocidades de secreción si se tienen sólo valores aislados, por la naturaleza irregular de la generación de la hormona. Por esa razón, quizá sean más esclarecedoras las concentraciones promedio que abarquen 24 h (véase adelante) y las cifras máximas, aunque ambas son difíciles de obtener en el medio clínico. Los estímulos que incrementan la secreción de la hormona de crecimiento se resumen en el cuadro 18-3. Casi todos pertenecen a tres categorías generales: 1) situaciones como la hipoglucemia y el ayuno, en que disminuyen de modo real o inminente los sustratos para la producción de energía en las células; 2) situaciones en las que aumentan algunos aminoácidos en plasma; 3) estímulos perjudiciales. Se ha utilizado la respuesta al glucagon para valorar la reserva de hormona del crecimiento. La secreción de esta última también se

CUADRO 18-3 Estímulos que modifican la secreción de hormona de crecimiento en seres humanos

Estímulos que aumentan la secreción
Hipoglucemia
2-desoxiglucosa
Ejercicio
Ayuno
Aumento de las concentraciones circulantes de algunos aminoácidos
Alimento con proteínas
Infusión de arginina y otros aminoácidos
Glucagon
Estímulos perjudiciales
Pirógenos
Lisina vasopresina
Diversos estados de estrés psicológicos
Estado hipnagógico
L-dopa y agonistas adrenérgicos α que atraviesan la barrera hematoencefálica
Apomorfina y otros agonistas del receptor de dopamina
Estrógenos y andrógenos
Estímulos que disminuyen la secreción
Sueño de movimientos oculares rápidos
Glucosa
Cortisol
Ácidos grasos libres
Medroxiprogesterona
Hormona de crecimiento y IGF-I

eleva en sujetos privados del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, cap. 14) y queda inhibida durante el sueño de REM normal.

El goteo continuo intravenoso de soluciones glucosadas disminuye las concentraciones plasmáticas de somatotropina e inhibe la respuesta al ejercicio. Quizá el incremento surgido con la 2-desoxiglucosa depende de la deficiencia intracelular del mismo carbohidrato, porque bloquea el catabolismo de la glucosa-6-fosfato. Las hormonas sexuales inducen la secreción de la hormona de crecimiento, incrementan las respuestas de ésta a los estímulos, como la arginina y la insulina, y actúan como factores que facilitan la actividad de la hormona de crecimiento en la periferia. Esto posiblemente contribuya a los valores relativamente altos de la hormona en la circulación y la "fase de aceleración rápida" del crecimiento que surge en la pubertad. Asimismo, las hormonas tiroideas inducen la secreción de somatotropina; por otra parte, el cortisol, los ácidos grasos libres y la medroxiprogesterona impiden dicha secreción.

La liberación de somatostatina se intensifica con L-dopa, que incrementa la liberación de dopamina y noradrenalina en el cerebro, así como por la apomorfina, agonista del receptor de dopamina.

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

La somatostatina, a pesar de su escasa importancia en el desarrollo fetal, asume una función decisiva en el crecimiento posnatal. No obstante, de manera global el crecimiento es un fenómeno complejo en el que intervienen no solamente la hormona mencionada y las somatomedinas, sino como cabe anticipar por los datos de capítulos previos, recibe la influencia de hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides e insulina. Por supuesto, también intervienen factores genéticos y también depende de la nutrición adecuada. El crecimiento se caracteriza de modo normal por la sucesión ordenada de cambios de maduración y abarca la acreción de proteínas, así como aumentos en la longitud y el volumen y no sólo el incremento de peso (que podría expresar la síntesis de grasas o la retención de sodio y agua, en lugar del crecimiento en sí).

FUNCIÓN DE LA NUTRICIÓN

El aporte alimenticio es el factor extrínseco más importante que se refleja en el crecimiento. La alimentación debe ser adecuada no sólo en su contenido proteínico, sino también en el de vitaminas y minerales (cap. 26) y en sustancias termógenas, para que las proteínas que recibe la persona no sean destinadas a generar energía. Sin embargo, una consideración importante al parecer es la edad en la cual ocurre la deficiencia alimentaria. Por ejemplo, una vez iniciada la fase de aceleración de crecimiento en la pubertad, persiste el crecimiento lineal notable incluso si disminuye la ingestión de nutrimentos calóricos. Por otra parte, las lesiones y las enfermedades frenan el crecimiento porque intensifican la catabolia proteínica.

PERIODOS DEL CRECIMIENTO

Los perfiles del crecimiento varían poco de una especie a otra. Las ratas no dejan de crecer, aunque con menor ritmo, durante toda su vida. En los seres humanos, se observan dos periodos de crecimiento rápido (fig. 18-7): el primero surge en la lactancia y el segundo, a finales de la pubertad, antes de concluir el crecimiento. El primer periodo de aceleración es en parte una continuación del lapso de crecimiento fetal. El segundo periodo en la etapa de la pubertad depende de la hormona del crecimiento, los andrógenos y los estrógenos, y la interrupción ulterior se debe en gran parte al cierre de las epífisis en los huesos largos, por acción de los estrógenos (cap. 21). Después de esa fecha, es imposible que la persona alcance una talla más alta. Las niñas maduran en fecha más temprana que los niños; por tal razón, surge más pronto la fase de aceleración del crecimiento. Por supuesto, en los dos géneros es variable el ritmo de crecimiento de tejidos individuales (fig. 18-8).

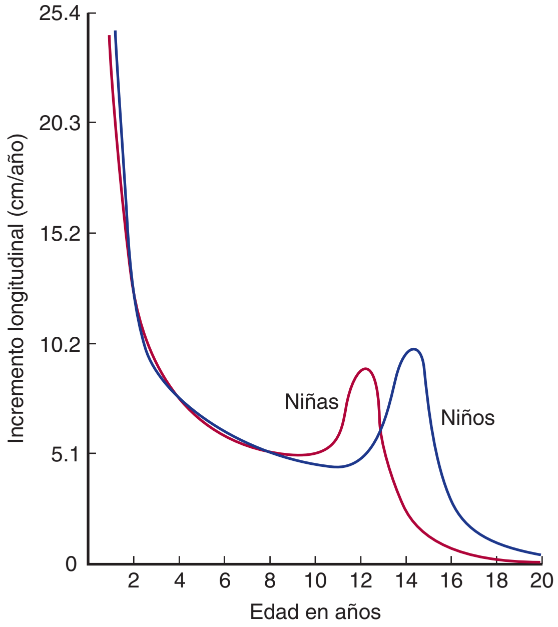


FIGURA 18-7 Velocidad de crecimiento en niños y en niñas desde el nacimiento hasta los 20 años.

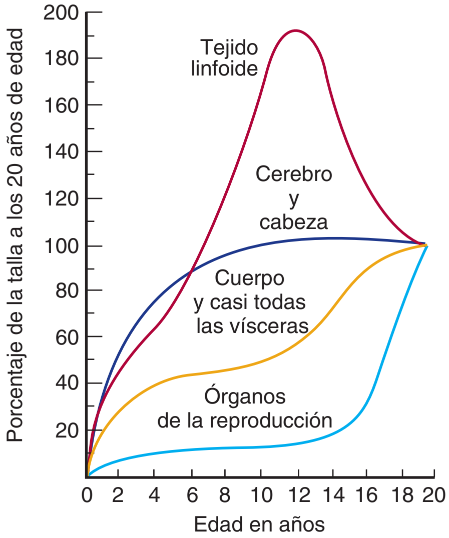


FIGURA 18-8 Crecimiento de diversos tejidos en edades distintas en relación con el porcentaje de la talla a los 20 años. Se incluyen curvas compuestas que incluyen datos de varones y niñas.

Es interesante destacar que durante la lactancia, por lo menos, el crecimiento no es un fenómeno continuo sino episódico o en saltos. Los aumentos de la talla de lactantes humanos de 0.5 a 2.5 cm en cuestión de días, están separados por periodos de dos a 63 días en los cuales no se detecta crecimiento mesurable alguno. El origen del desarrollo episódico se desconoce.

EFECTOS HORMONALES

En la **figura 18-9** se incluye un esquema de las contribuciones de las hormonas al crecimiento después del nacimiento. En recién nacidos, aumenta la concentración plasmática de dicha hormona; más adelante, disminuyen las concentraciones promedio en reposo, pero son más altas las espigas de secreción de la hormona, en particular durante la pubertad, de modo que se eleva la concentración plasmática media por 24 h; ésta es de 2 a 4 ng/ml en adultos normales, pero en niños corresponde a 5 a 8 ng/ml. Uno de los factores que estimulan la secreción de IGF-I es la hormona de crecimiento y en la infancia aumenta las concentraciones plasmáticas de dicho factor hasta alcanzar un máximo entre los 13 y 17 años de vida. A diferencia de esto, son constantes las concentraciones de IGF-II durante toda la fase de crecimiento posnatal.

La fase de aceleración de crecimiento para la etapa de la pubertad (fig. 18-7) depende en parte del efecto anabólico proteínico de los andrógenos; la secreción de andrógenos suprarrenales se intensifica en ese lapso en los dos géneros; sin embargo, también proviene de una interacción entre las hormonas sexuales, la hormona de crecimiento y el IGF-I. El tratamiento a base de estrógenos y andrógenos intensifica la secreción de somatotropina en respuesta a los estímulos e incrementa la concentración plasmática de IGF-I, como consecuencia del aumento en la hormona circulante; esto a su vez, desencadena el crecimiento.

En el comienzo, los andrógenos y los estrógenos estimulan el crecimiento, pero estos últimos al final lo terminan, al hacer que se fusionen las epífisis con las diáfisis de huesos largos (cierre epifisiario). Una vez cerradas las epífisis, termina el crecimiento longitudinal (cap. 21); ésta es la razón por la cual los sujetos con precocidad sexual con frecuencia son enanos. Por otra parte, si el varón sufre castración antes de la pubertad, tiende a ser alto, a causa de la reducción de su producción de estrógeno y porque sus epífisis permanecen abiertas; de esta manera, persiste el crecimiento después de la etapa normal de la pubertad.

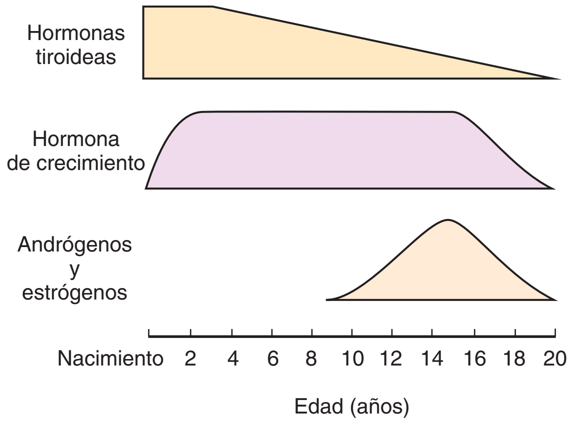


FIGURA 18-9 Importancia relativa de las hormonas en el crecimiento de seres humanos a diversas edades. (Por cortesía de DA Fisher.)

En animales a los que se les extirpa la hipófisis, la hormona de crecimiento intensifica el crecimiento, pero su efecto se potencia por hormonas de la tiroides, que por sí mismas no intervienen en tal función. Por todo lo expuesto, la acción de las hormonas tiroideas en la situación anterior es permisiva en relación con la de la hormona de crecimiento, tal vez al potenciar las acciones de la somatomedina. Las hormonas tiroideas al parecer también son necesarias para el ritmo normal de secreción de la hormona de crecimiento y las concentraciones basales de esta última son normales en el hipotiroidismo, pero con frecuencia aminora la respuesta de las mismas a la hipoglucemia. Las hormonas tiroideas causan amplios efectos en la osificación de cartílagos, el crecimiento de piezas dentales, el contorno de la cara y las proporciones corporales. Los enanos hipotiroideos (también llamados **cretinos**) poseen rasgos infantiloides **(fig. 18-10)**. La persona de muy corta estatura por panhipopituitarismo tiene características congruentes con su edad cronológica hasta la pubertad, pero dado que no tendrá maduración sexual, presentará rasgos juveniles en la vida adulta **(Recuadro clínico 18-2)**.

En el capítulo 24 se revisa el efecto de la insulina en el crecimiento. Los animales diabéticos no crecen y la insulina estimula el crecimiento en animales sin hipófisis. Sin embargo, el crecimiento es relevante sólo si se aportan grandes cantidades de carbohidratos y proteínas con la insulina. Las hormonas corticosuprarrenales diferentes de los andrógenos ejercen una acción permisiva en el crecimiento; los animales sin suprarrenales no crecen, a menos que se realice reposición hormonal, se conserve la presión arterial y la suficiencia circulatoria. Por otra parte, los glucocorticoides son inhibidores potentes del crecimiento por su acción directa en las células; la utilización de dosis farmacológicas de éstos en niños torna lento o interrumpe el crecimiento durante el tratamiento.

RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO

En niños, luego de enfermedades o inanición, se observa un periodo de **recuperación del crecimiento** **(fig. 18-11)**; en éste, el ritmo de crecimiento supera lo normal. La aceleración del crecimiento suele persistir hasta llegar a la curva que se tenía de ese parámetro, para después lentificarse y seguir el ritmo normal. Se desconocen los mecanismos que desencadenan y controlan la recuperación del crecimiento.

GONADOTROPINAS HIPOFISARIAS Y PROLACTINA

QUÍMICA

La hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona luteinizante (LH; *luteinizing hormone*) están compuestas de una subunidad α y otra β. Son glucoproteínas que contienen las hexosas manosa y galactosa, las hexosaminas *N*-acetilgalactosamina y *N*-acetilglucosamina y la metilpentosa, fucosa. También contienen ácido siálico. Los carbohidratos en las moléculas de gonadotropinas incrementan su potencia al lentificar en de manera importante su metabolismo. La vida media de la FSH de seres huma-

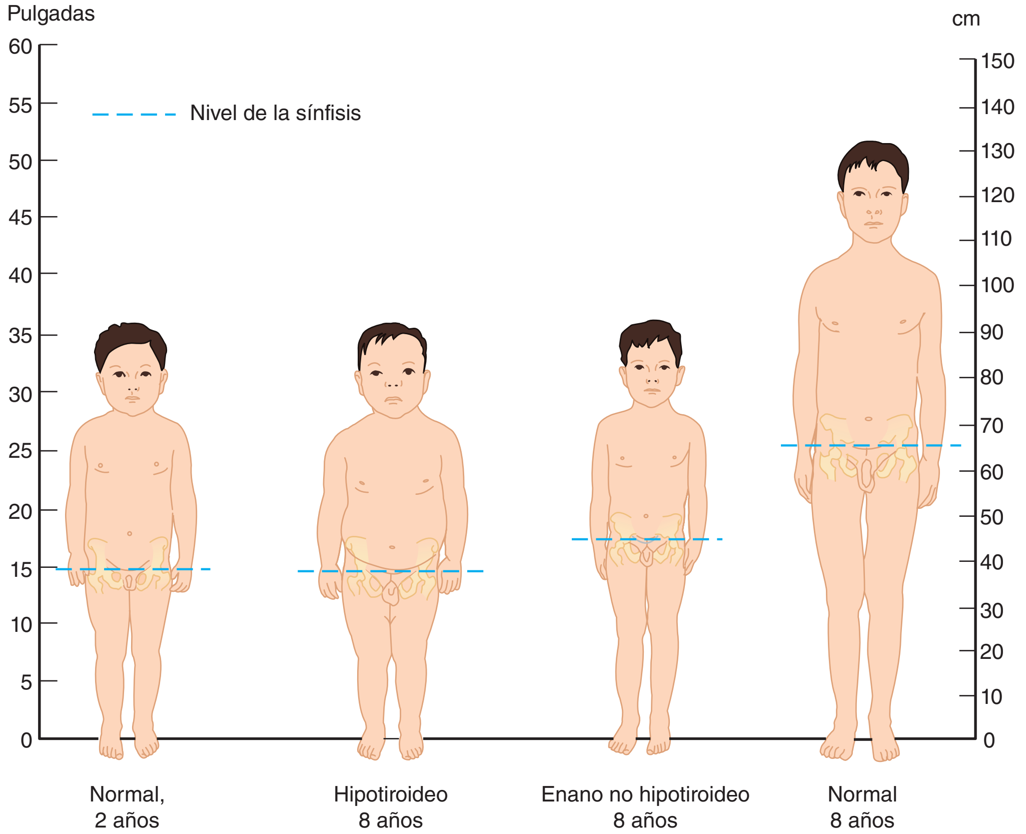


FIGURA 18-10 Crecimiento normal y anormal. Los enanos hipotiroideos (cretinos) conservan sus proporciones infantiles, en tanto los que tienen talla corta de origen constitucional, y en menor magnitud, aquéllos con hipopituitarismo, muestran proporciones que son características de su edad cronológica. (Consúltese también el Recuadro clínico 18-2). (Con autorización de Wilkins L: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 3rd ed. Thomas, 1966.)

nos es de 170 min en promedio, y la LH de alrededor de 60 min. Las mutaciones con pérdida de función en el receptor de FSH causan hipogonadismo. Las mutaciones con ganancia de función originan una forma espontánea de **síndrome de hiperestimulación ovárica**, cuadro en el que se estimulan los folículos y el ovario libera citocinas, lo cual intensifica la permeabilidad vascular y genera choque.

La prolactina hipofisaria de humanos contiene 199 residuos aminoácidos y tres enlaces disulfuro; muestra enorme semejanza estructural con las hormonas de crecimiento humana y somatomamotropina coriónica (hCS). La semivida de la prolactina, a semejanza de la de hormona de crecimiento, es de casi 20 min. Prolactinas estructuralmente similares son secretadas por el endometrio y por la placenta.

RECEPTORES

Los receptores de FSH y LH son estructuras acopladas a la proteína G, acoplados a la adenilil ciclasa a través de una proteína G estimulante (G_s; capítulo 2). Además, cada una tiene un dominio extracelular extendido y glucosilado.

El receptor de prolactina humana se asemeja al de la hormona de crecimiento y pertenece a una superfamilia de receptores que incluye precisamente el de esta última hormona y los correspondientes a muchas citocinas y otros de crecimiento hematopoyético (caps. 2 y 3). Dimeriza y activa los transductores de señales/de cinasa Janus y activadores de transcripción (JAK-STAT) y otras cascadas de enzimas intracelulares (fig. 18-3).

ACCIONES

Cuando se elimina o destruye la hipófisis surge atrofia de testículos y ovarios. En los capítulos 22 y 23 se describen en detalle las acciones de la prolactina y de las gonadotropinas FSH y LH, así como las de la gonadotropina secretada por la placenta. La FSH permite conservar el epitelio espermatogénico al estimular las células de Sertoli del varón y se ocupa del crecimiento temprano de los folículos ováricos en la mujer. La LH muestra tropismo por las células de Leydig y en mujeres se encarga de la maduración final de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos por parte de ellos. También interviene en la ovulación, en la formación inicial del cuerpo amarillo y la secreción de testosterona.

La prolactina genera la secreción de leche desde la mama después de que ha sido preparada por el estrógeno y la progesterona. Su efecto en la mama comprende aumentar los niveles de mRNA con la producción ulterior de caseína y lactalbúmina. Sin embargo, la acción de dicha hormona no se ejerce en el núcleo celular y la impiden los inhibidores de microtúbulos. La prolactina también inhibe los efectos de las gonadotropinas, posiblemente al actuar a nivel del ovario. Tam-

RECUADRO CLÍNICO 18-2

Enanismo

Los comentarios sobre el control del crecimiento sugieren que la talla corta puede tener diversos orígenes. Tal vez provenga de deficiencias de hormona liberadora de la hormona de crecimiento, somatotropina o de una menor secreción de IGF-I. La deficiencia aislada de somatotropina casi siempre depende de deficiencia de hormona liberadora de la hormona de crecimiento; en estos casos, la respuesta de la hormona de crecimiento a GHRH es normal. Sin embargo, algunas personas con la deficiencia aislada de dicha hormona muestran anomalías en las células somatotropas. En otro grupo de niños enanos, la concentración plasmática de hormona de crecimiento es normal o mayor, pero los receptores de esta hormona no reaccionan, como consecuencia de mutaciones que los inactivan (pierden su función). Al cuadro clínico resultante se le conoce como **insensibilidad a la hormona del crecimiento** o **enanismo de Laron**. En esos casos, disminuye de manera extraordinaria el IGF-I plasmático y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina, la cual depende también de somatotropina. Los pigmeos africanos muestran concentraciones plasmáticas normales de hormona de crecimiento y una disminución pequeña en el valor plasmático de proteína transportadora de la somatotropina. Sin embargo, su concentración plasmática de IGF-I no aumenta en la pubertad y su crecimiento es menor que el de testigos no enanos, durante toda la prepubescencia.

La talla corta también puede ser causada por mecanismos que no dependen de defectos específicos en el eje de la hormona de crecimiento. Es un signo característico del hipotiroidismo de niños (cretinismo) y se observa en pacientes con pubertad temprana (precoz); también es parte del síndrome de **disgenesia gonadal** en donde los pacientes tienen una estructura cromosómica XO en vez de XX o XY (cap. 22). Diversos trastornos de huesos y del metabolismo causan deficiencia del crecimiento y, en muchos casos, se desconoce su causa ("retraso constitucional del crecimiento"). El maltrato y el descuido crónicos también originan enanismo en niños, el cual no depende de la nutrición deficiente; se conoce dicho problema como **enanismo psicosocial** o **síndrome de Kaspar Hauser**, en honor del primer paciente cuyo caso se publicó originalmente. Por último, la **acondroplasia**, que es la modalidad más habitual de enanismo en seres humanos, se caracteriza por extremidades cortas y tronco normal. Es un trastorno dominante autosómico originado por mutación del gen que codifica el **receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos** (**FGFR3**); este miembro de dicha familia se expresa normalmente en cartílago y cerebro.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del enanismo depende de su causa primaria. Si el tratamiento de reemplazo de la hormona necesaria se inicia a muy breve plazo en algunos niños adecuados, se logra una estatura casi normal. Por todo lo expresado, el hecho de disponer de las formas de hormona de crecimiento y de IGF-I obtenidas por bioingeniería, ha mejorado en grado sumo el tratamiento en casos en que las hormonas en cuestión mostraban deficiencia.

bién evita la ovulación en mujeres que amamantan. No se ha dilucidado la función de dicha hormona en los varones normales, pero el exceso de prolactina secretada por algunos tumores causa impotencia.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Los factores que regulan la secreción de prolactina por parte de la hipófisis se traslapan, es decir, tienen muchos puntos comunes, en parte con los que originan la secreción de la hormona de crecimiento, pero se advierten diferencias importantes, y algunos estímulos intensifican la secreción de prolactina en tanto que disminuyen la de la hormona de crecimiento (y viceversa) **(cuadro 18-4)**. La concentración plasmática normal de prolactina es de casi 5 ng/ml en varones y de 8 ng/ml en mujeres. La secreción es inhibida en forma tónica por el hipotálamo y la sección del infundíbulo hipofisario hace que aumente el nivel de prolactina circulante. De este modo, el efecto de la dopamina, hormona que inhibe la prolactina hipotalámica debe ser mayor normalmente que la de los diversos péptidos hipotalámicos con actividad liberadora de prolactina. En los seres humanos, la secreción de prolactina se incrementa con el ejercicio, operaciones quirúrgicas y estrés psicológico, y la estimulación del pezón (cuadro 18-4). Las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentan durante el sueño y el incremento inicia el dormir y persiste durante todo ese lapso. La secreción aumenta en el embarazo y alcanza su máximo al momento del parto, para después en un plazo de unos ocho días la concentración plasmática de la hormona disminuye a la que tenía antes del embarazo. El amamantamiento (succión) causa un incremento inmediato de la secreción, pero la magnitud del aumento disminuye poco a poco después que la mujer ha alimentado con su leche a su hijo por más de tres meses. Con la lactancia duradera, se produce la secreción de leche con niveles de prolactina que están en límites normales.

La L-dopa lentifica la secreción de prolactina al incrementar la formación de dopamina; la bromocriptina y otros agonistas dopamínicos inhiben la secreción, porque estimulan a los receptores dopamínicos. La cloropromazina y fármacos similares que bloquean los receptores dopamínicos intensifican la secreción de prolactina. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) estimula la secreción de prolactina además de TSH, y en el tejido hipotalámico se detectan polipéptidos adicionales con la actividad liberadora de prolactina. Los estrógenos generan un incremento de la secreción de prolactina de evolución lenta como consecuencia de su acción directa en las células lactotropas.

Se ha corroborado que la prolactina facilita la secreción de dopamina en la eminencia media; por tal razón la hormona actúa en el hipotálamo mediante un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir su propia secreción.

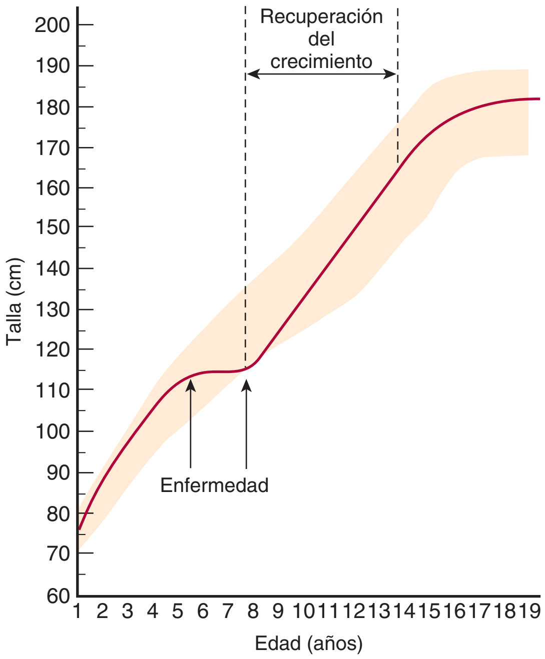


FIGURA 18-11 Curva de crecimiento de un niño normal que padeció una enfermedad desde los cinco años, que terminó a los siete años. El área sombreada indica los límites de tallas normales correspondientes a cada edad. La línea roja presenta el crecimiento real del niño estudiado. La "recuperación" del crecimiento al final permitió que tuviera la talla correspondiente a su curva normal previa. (Con autorización de Boersma B, Wit JM: Catch-up growth. Endocr Rev 1997;18:646.)

EFECTOS DE LA INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA

CAMBIOS EN OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Los cambios muy amplios que aparecen después de que la hipófisis se extirpó mediante cirugía o se destruyó por alguna enfermedad en seres humanos o animales, son previsibles en cuanto a las funciones hormonales sabidas de la glándula. En el hipopituitarismo, se atrofia la corteza suprarrenal y la glándula secreta valores reducidos de glucocorticoides y hormonas sexuales. No hay incrementos de la secreción de aldosterona inducidos por estrés, pero son normales la secreción basal de dicha hormona y el aumento inducido por depleción de sodio, por lo menos durante algún tiempo. No surge deficiencia de mineralocorticoides y por tal razón, no aparece pérdida de sodio ni choque hipovolémico, pero la imposibilidad de incrementar la secreción de glucocorticoides hace que las personas con insuficiencia hipofisiaria sean muy sensibles a los estados de estrés. En el capítulo 20 se comenta la aparición de pérdida de sodio en el hipopituitarismo de vieja fecha. Se observa inhibición del crecimiento (véase antes). La función tiroidea llega a concentraciones muy bajas y el sujeto casi no tolera el frío. Surge atrofia de las gónadas, cesan los ciclos menstruales y desaparecen algunas de las características sexuales secundarias.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

CUADRO 18-4 Comparación de factores que afectan la secreción de prolactina y hormona de crecimiento humanas

Factor	Prolactina	Hormona de crecimiento
Sueño	I+	I+
Amamantamiento	I++	N
Estimulación de la mama en mujeres que no amamantan a su hijo	I	N
Estrés	I+	I+
Hipoglucemia	I	I+
Ejercicio extenuante	I	I
Coito en mujeres	I	N
Embarazo	I++	N
Estrógenos	I	I
Hipotiroidismo	I	N
TRH	I+	N
Fenotiazinas, butirofenonas	I+	N
Opioides	I	I
Glucosa	N	D
Somatostatina	N	D+
L-dopa	D+	I+
Apomorfina	D+	I+
Bromocriptina y derivados del cornezuelo	D+	I

I, incremento moderado; I+, incremento intenso; I++, incremento muy intenso; N, sin cambios; D, decremento moderado; D+, decremento intenso; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

Los animales sin hipófisis tienden a presentar hipoglucemia, en particular con el ayuno. La hipofisectomía mejora la diabetes mellitus (cap. 24) e intensifica de modo extraordinario el efecto hipoglucemiante de la insulina; ello se debe en parte a la deficiencia de hormonas corticosuprarrenales, pero los animales sin hipófisis son más sensibles a la insulina en comparación con aquellos que no tienen suprarrenales, porque también carecen del efecto antiinsulínico de la hormona de crecimiento.

METABOLISMO DEL AGUA

La destrucción selectiva de la adenohipófisis y los núcleos supraópticos ocasiona diabetes insípida (cap. 17), pero la eliminación de las dos mitades de la hipófisis por lo general sólo origina poliuria transitoria. En el pasado, se pensaba que la adenohipófisis secretaba una "hormona diurética", pero la mejoría de la diabetes insípida se puede explicar realmente por la reducción de la carga osmótica impuesta al organismo para su excreción. Las partículas osmóticamente activas retienen agua en los túbulos renales (cap. 38). A causa de la deficiencia de hormona adrenocorticotrópica disminuye el catabolismo proteínico en animales sin hipófisis. Dada la deficiencia de hormona estimulante de tiroides, el metabolismo es bajo. Como consecuencia, un número menor de productos osmóticamente activos del catabolismo son filtrados y disminuye el volumen de orina, incluso en ausencia de vasopresina. La deficiencia de somatotropina contribuye a la disminución de la filtración glomerular en animales sin hipófisis y la hormona de crecimiento intensifica dicha filtración y también el flujo plasmático por los riñones en seres humanos. Por último, ante la deficiencia de glucocorticoides, también se advierte excreción deficiente de la carga de agua, que se identifica en animales sin suprarrenales. Por todo lo comentado, la actividad "diurética" de la adenohipófisis se podría explicar por las acciones de las hormonas adrenocorticotrópica, estimulante de tiroides y del crecimiento.

OTRAS ALTERACIONES

Si la deficiencia de hormona de crecimiento aparece en la vida adulta, por lo regular se acompaña de deficiencias en otras hormonas adenohipofisarias. La escasez de hormona adrenocorticotrópica y otras hormonas hipofisiarias con actividad de hormona estimulante de melanocitos quizás explique la palidez de la piel en personas con hipopituitarismo. En adultos se advierte moderada pérdida de proteínas, pero la consunción no constituye un signo característico del hipopituitarismo en seres humanos, y muchos sujetos con insuficiencia hipofisiaria tienen una nutrición adecuada.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA EN SERES HUMANOS

Los tumores de la adenohipófisis causan insuficiencia hipofisiaria. Otra causa de hipopituitarismo son los quistes supraselares, restos de la bolsa de Rathke, los cuales se agrandan y comprimen la hipófisis. En mujeres que presentan un episodio de choque por hemorragia puerperal, puede haber infarto de la hipófisis y más adelante en el puerperio tal vez surja necrosis de la glándula (**síndrome de Sheehan**). El riego sanguíneo del lóbulo anterior es vulnerable porque las finas arterias descienden por el infundíbulo a través del diafragma rígido de la silla turca, y durante el embarazo hay agrandamiento de la hipófisis. El infarto de la glándula es muy inusual en varones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La hipófisis (glándula pituitaria) es un órgano indispensable para regular las funciones de las glándulas de todo el organismo y ejerce acciones endocrinas independientes, en órganos y tejidos periféricos de muy diversa índole. Está formada por dos lóbulos funcionales en los seres humanos: el anterior, o adenohipófisis, secreta innumerables hormonas trópicas y, el posterior, o neurohipófisis, que contiene terminaciones nerviosas, que libera oxitocina y vasopresina. El lóbulo intermedio es notable en vertebrados inferiores, pero no en seres humanos ni en otros mamíferos.
- Las células corticotropas de la adenohipófisis sintetizan proopiomelanocortina que es la precursora de ACTH, endorfinas y melanotropinas; estas últimas tienen una participación decisiva en el control del color de la piel en peces, anfibios y reptiles, en tanto que la ACTH es la hormona reguladora primaria de la pigmentación cutánea en mamíferos.
- La hormona de crecimiento se sintetiza por células somatotropas. Su secreción es episódica en reacción a factores hipotalámicos y también está sujeta a inhibición por un asa retroalimentaria. Parte del fondo común circulante de la hormona está unido a proteína.
- La hormona de crecimiento activa el crecimiento e influye en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, para reaccionar a situaciones de gran urgencia. De las acciones periféricas de dicha hormona, muchas (pero no todas) pueden atribuirse a su propiedad de estimular la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I).
- El crecimiento expresa una interrelación compleja de acciones de la somatotropina, de IGF-I y otras hormonas, así como de influencias extrínsecas y de factores genéticos. Las consecuencias de la producción excesiva o deficiente de tales influencias depende de la fecha en que ocurra, es decir, antes o después de la pubertad. Las deficiencias en los componentes de la vía de la hormona de crecimiento en la niñez culminan en enanismo y, la producción excesiva ocasiona gigantismo, acromegalia o ambos.
- La hipófisis también genera hormonas que regulan tejidos de la reproducción y la hormona foliculoestimulante y la lactancia, hormona luteinizante y prolactina. Esta última en particular es regulada por muchos de los factores que también controlan la secreción de hormona de crecimiento, aunque los elementos reguladores específicos pueden tener efectos antagónicos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una neurocientífica estudia la comunicación entre el hipotálamo y la hipófisis en un modelo de rata. Interrumpe el flujo sanguíneo a través de la eminencia media y después mide las concentraciones circulantes de hormonas hipofisarias luego de estimulación fisiológica apropiada. De las siguientes hormonas: ¿en cuáles la manipulación experimental no modificará la secreción?
   A) Hormona de crecimiento.
   B) Prolactina.
   C) Hormona estimulante de la tiroides.
   D) Hormona foliculoestimulante.
   E) Vasopresina.
2. ¿Cuál de las hormonas hipofisarias siguientes es un péptido opioide?
   A) Hormona melanocitoestimulante α (MSH-α)
   B) MSH β.
   C) ACTH.
   D) Hormona de crecimiento.
   E) Endorfina β.
3. Una mujer con hemorragia grave durante el parto presenta estado de choque. Una vez que se recupera tiene manifestaciones de hipopituitarismo. ¿Cuál de las situaciones siguientes no presentará esta mujer?
   A) Caquexia.
   B) Infertilidad.
   C) Palidez.
   D) Hipometabolismo basal.
   E) Intolerancia al estrés.
4. Un científico observa que el goteo intravenoso de hormona de crecimiento en la eminencia media del hipotálamo en animales de experimentación, inhibe la secreción de dicha hormona, y llega a la conclusión de que esto prueba que tal sustancia ejerce un

mecanismo de retroalimentación para inhibir secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento. ¿Es aceptable tal conclusión?

A) No, porque la hormona de crecimiento no cruza la barrera hematoencefálica.
B) No, porque la hormona de crecimiento infundida quizás estimule la secreción de dopamina.
C) No, porque las sustancias colocadas en la eminencia media pueden ser transportadas a la adenohipófisis.
D) Sí, porque la hormona de crecimiento administrada a nivel sistémico inhibe su propia secreción.
E) Sí, porque la hormona de crecimiento se fija a la hormona liberadora de la hormona de crecimiento y la inactiva.

5. El receptor de hormona de crecimiento

A) activa las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s).
B) necesita de la dimerización para ejercer sus efectos.
C) debe internalizarse para llevar a cabo sus acciones.
D) se asemeja al receptor del IGF-I.
E) se asemeja al receptor de hormona adrenocorticotrópica.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ayuk J, Sheppard MC: Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J 2006;82:24.

Boissy RE, Nordlund JJ: Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans: A review. Pigment Cell Res 1997;10:12.

Brooks AJ, Waters MJ: The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2010;6:515.

Buzi F, Mella P, Pilotta A, Prandi E, Lanfranchi F, Carapella T: Growth hormone receptor polymorphisms. Endocr Dev 2007;11:28.

Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, Lovell-Badge R, Robinson ICAF: SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:2907.

Hindmarsh PC, Dattani MT: Use of growth hormone in children. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:260.

CAPÍTULO

19

Glándula tiroides

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la glándula tiroidea y la relación que guarda con sus funciones.
- Definir la naturaleza química de las hormonas tiroideas y los mecanismos de su síntesis.
- Conocer la participación decisiva del yodo en la glándula tiroides y la forma en que se controla su transporte.
- Describir la importancia de las proteínas transportadoras en el transporte de hormonas tiroideas y el metabolismo periférico.
- Identificar la función del hipotálamo y la hipófisis como reguladores de la función tiroidea.
- Definir los efectos de las hormonas tiroideas en la homeostasia y el desarrollo.
- Conocer las situaciones básicas en que la función tiroidea es anormal y cuál es el tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño del organismo y desempeña dos funciones primarias. La primera es secretar las hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos de manera óptima para su función normal. Estas hormonas estimulan el consumo de oxígeno por parte de casi todas las células corporales; intervienen en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos y, como consecuencia, influyen en la masa corporal y las funciones psíquicas. Las consecuencias de la disfunción de la glándula dependen de la etapa de la vida en que aparecen y se manifiestan. La glándula tiroides no es esencial para la vida, pero su agenesia o hipofunción durante la vida fetal y la neonatal ocasiona retraso mental profundo y enanismo. En adultos, el hipotiroidismo se acompaña de lentificación de las funciones psíquicas y físicas, con mala resistencia al frío. En el extremo opuesto, la secreción tiroidea excesiva ocasiona desgaste corporal, nerviosismo, taquicardia y generación excesiva de calor. La función tiroidea es controlada por la hormona estimulante de tiroides (TSH o tirotropina) de la adenohipófisis. A su vez, la secreción de dicha hormona es intensificada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo, también sujeta a control por retroalimentación negativa al aumentar las concentraciones de hormonas tiroideas, las cuales actúan en la adenohipófisis y el hipotálamo.

La segunda función de la glándula tiroides es secretar calcitonina, hormona que regula las concentraciones circulantes de calcio. Dicha función se revisa en el capitulo 21, en el contexto más amplio de la homeostasia integral de dicho ion.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La forma de la glándula tiroides es como la de una mariposa, “a horcajadas” sobre la tráquea en la cara anterior del cuello. Se desarrolla a partir de una evaginación del piso de la faringe; el **conducto tirogloso**, que define la trayectoria de la glándula desde la lengua hasta el cuello, a veces persiste en el adulto. Los dos lóbulos de la glándula en el ser humano están conectados por un puente hístico, el **istmo del tiroides** y de este último nace un **lóbulo piramidal**, por delante de la laringe (fig. 19-1). La glándula está muy vascularizada y tiene uno de los mayores índices de flujo sanguíneo por gramo de tejido, entre todos los órganos corporales.

La porción de la glándula encargada de la producción de hormona tiroidea consiste en múltiples **ácinos** (**folículos**). Cada folículo

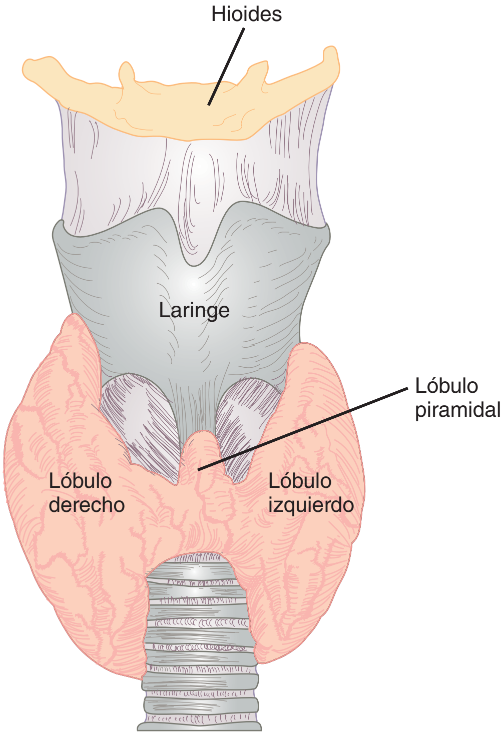

Hioides
Laringe
Lóbulo piramidal
Lóbulo derecho
Lóbulo izquierdo

FIGURA 19-1 **La tiroides del ser humano.**

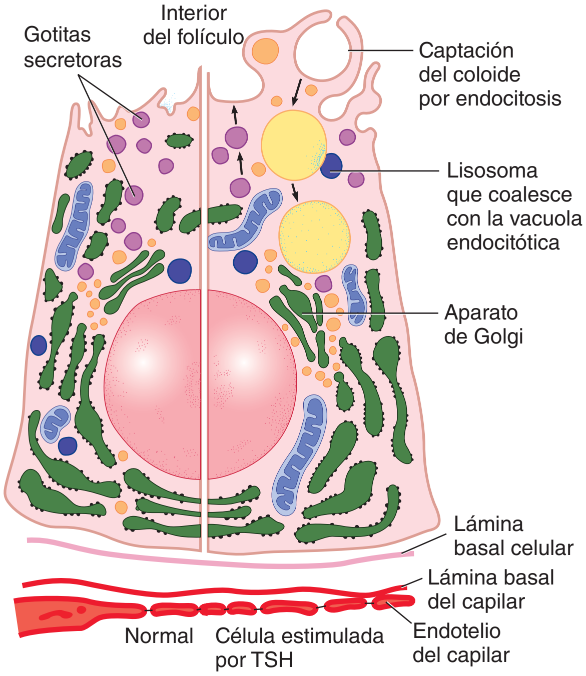

Gotitas secretoras
Interior del folículo
Captación del coloide por endocitosis
Lisosoma que coalesce con la vacuola endocitótica
Aparato de Golgi
Lámina basal celular
Lámina basal del capilar
Normal
Célula estimulada por TSH
Endotelio del capilar

FIGURA 19-3 **Célula tiroidea.** Izquierda: estructura normal. Derecha: después de estimulación con TSH. Las flechas en el lado derecho indican la secreción de tiroglobulina en el coloide. En la derecha, también se incluye la endocitosis del coloide y la aparición de una vacuola que contiene coloide. La célula se apoya sobre un capilar con fenestraciones en la pared endotelial.

esférico está rodeado de una sola capa de células epiteliales polarizadas llenas de un material proteináceo de color rosa llamado **coloide**. Dicho material está compuesto de manera predominante por la glucoproteína, tiroglobulina. Si la glándula está inactiva, el coloide abunda, los folículos son grandes y las células que los revisten en su interior se aplanan. En la glándula activa, los folículos son pequeños, las células son cúbicas o cilíndricas y se advierten las zonas de resorción activa del coloide al interior de los tirocitos en la forma de "lagunas de resorción" (fig. 19-2).

Las microvellosidades sobresalen en el interior del coloide desde el vértice de las células tiroideas y, en su interior, se extienden los conductillos. El retículo endoplásmico es prominente, una característica que es común a muchas células glandulares y se identifican los gránulos secretores que contienen tiroglobulina (fig. 19-3). Las células tiroideas individuales se hallan sobre una lámina basal que las separa de los capilares vecinos; estos últimos son fenestrados, con forma similar a la observada en otras glándulas endocrinas (cap. 31).

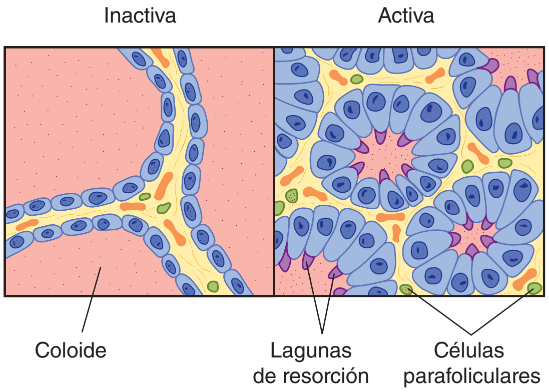

Inactiva
Activa
Coloide
Lagunas de resorción
Células parafoliculares

FIGURA 19-2 **Estructura histológica de la tiroides.** Aspecto de la glándula en fases de inactividad (*izquierda*) y de secreción activa (*derecha*). Se destacan las "lagunas de resorción" pequeñas "en sacabocado" en el coloide, junto a las células en la glándula activa.

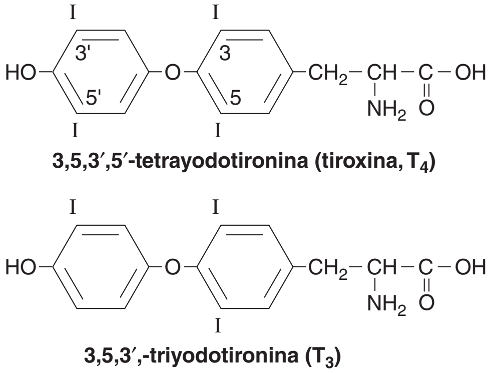
FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

ASPECTOS QUÍMICOS

La principal hormona secretada por la glándula tiroides es la **tiroxina** (T_4) y, en cantidades mucho menores, la **triyodotironina** (T_3). Esta última posee actividad biológica mucho mayor que la tiroxina y es generada de manera específica en su sitio de acción en tejidos periféricos, por desyodación de la tiroxina (véase adelante). Las dos hormonas son aminoácidos que contienen yodo (fig. 19-4). En la sangre venosa que sale de la tiroides, se identifican también cantidades pequeñas de triyodotironina inversa (3,3′,5′-triyodotironina [RT_3]) y otros compuestos. Esta última no posee actividad biológica.

HOMEOSTASIA DEL YODO

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de hormona tiroidea. El que está presente en los alimentos es absorbido por los intestinos y llega a la circulación. Las vías ulteriores que sigue se resumen en la figura 19-5. La ingestión mínima diaria de dicho metaloide para



3,5,3′,5′-tetrayodotironina (tiroxina, T_4)

3,5,3′,-triyodotironina (T_3)

FIGURA 19-4 Hormonas tiroideas. Los números en los anillos de la fórmula de T_4 señalan el número de las posiciones en la molécula. La T_3 inversa (RT_3) es la 3,3′,5′-triyodotironina.

conservar en límites normales la función del tiroides es de 150 μg en adultos. En casi todos los países desarrollados, la complementación a base de sal de mesa denota que el consumo promedio de dicho elemento con los alimentos es de casi 500 μg/día. Los principales órganos que captan el yodo circulante son la glándula tiroides, que lo usa para sintetizar sus hormonas, y los riñones, los cuales lo excretan por la orina. A la tiroides se incorporan 120 μg/día, con los ritmos normales de síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. La glándula secreta 80 μg/día, en la forma de triyodotironina y tiroxina, en tanto que regresan por difusión 40 μg/día al líquido extracelular (ECF). Estas dos hormonas circulantes son metabolizadas en el hígado y otros tejidos, y retornan al líquido extracelular otros 60 μg/día. Algunos derivados de hormonas tiroideas son excretados por la bilis y parte del yodo en ellos es resorbido (circulación enterohepática), pero por las heces hay una pérdida neta de unos 20 μg de yodo al día. Por lo comentado, la cantidad total de yodo que se incorpora al líquido extracelular es de 500 + 40 + 60 = 600 μg/día; de éste, 20% es captado por la tiroides, en tanto 80% es excretado por la orina.

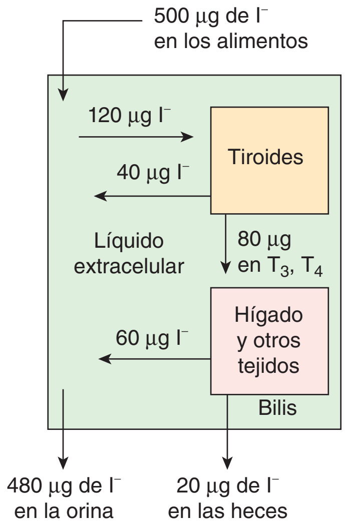


FIGURA 19-5 Metabolismo del yodo. La figura señala el desplazamiento de yoduro en los diversos compartimientos corporales, diariamente.

TRANSPORTE DE YODO POR LOS TIROCITOS

Las membranas basolaterales de los tirocitos frente a los capilares contienen un **transporte paralelo** de dos iones de sodio y uno de yodo (**NIS**, ***Na^+/I^- symporter***) que lleva a éstos al interior de la célula con cada ciclo, contra el gradiente electroquímico del yodo; dicho transporte paralelo es capaz de generar concentraciones de yodo intracelulares 20 a 40 veces mayores que las que prevalecen en el plasma. El proceso incluye un transporte activo secundario (cap. 2), y la energía la suministra la salida activa de sodio, desde los tirocitos, por acción de la ATPasa de sodio y potasio. El transporte paralelo de iones de sodio y yodo es regulado por mecanismos transcripcionales, y por entrada y salida activos en la membrana basolateral del tirocito; en particular, la hormona estimulante de tiroides (TSH; véase adelante) induce la expresión de NIS y su retención en la membrana basolateral, sitio donde media la captación sostenida de yodo.

El yodo debe salir del tirocito por la membrana apical para llegar al coloide, en el cual se producirán las primeras etapas de la síntesis de hormonas tiroideas. Según expertos, esta fase de transporte es mediada, por lo menos en parte, por un intercambiador de cloro/yodo conocido como **pendrina**. Dicha proteína se identificó originalmente como el producto del gen que ocasiona el síndrome de Pendred, en el que los pacientes manifiestan disfunción tiroidea y sordera. La pendrina (SLC26A4), es un miembro de la gran familia de cambiadores aniónicos SLC26.

La relación que guarda la función tiroidea con el yodo es peculiar y característica. Como se revisa más adelante, el yodo es esencial para la función normal de la glándula, pero su deficiencia o exceso inhiben la función de la tiroides.

Las glándulas salivales, mucosa gástrica, placenta, cuerpo ciliar del ojo, plexo coroideo, glándulas mamarias y algunos cánceres derivados de estos tejidos, también expresan el trasnporte paralelo de iones de sodio y de yodo, y transportan yodo contra el gradiente de concentración, pero el portador en tales tejidos no es modificado por la hormona estimulante de tiroides. No se conoce la importancia fisiológica de todos estos mecanismos que concentran yodo fuera de la tiroides, pero quizá sean una manera de lograr la radioablación con radioisótopos, de células cancerosas que expresen NIS; la estrategia anterior también es útil para la destrucción de tumores tiroideos.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En el límite (interfaz) entre el tirocito y el coloide, el yoduro es objeto de un proceso conocido como organificación. En primer lugar es oxidado hasta la forma de yodo, para después ser incorporado en la posición del carbono tres de residuos tirosínicos que son parte de la molécula de tiroglobulina en el coloide (fig. 19-6). La **tiroglobulina** es una glucoproteína compuesta de dos subunidades con peso molecular de 660 kDa. Contiene 10% de carbohidrato en peso; también posee 123 residuos tirosínicos, pero en las hormonas tiroideas son incorporados normalmente sólo cuatro a ocho de ellos. La tiroglobulina se sintetiza en las células tiroideas y se secreta al coloide, por medio de exocitosis de gránulos. La oxidación y la reacción del yoduro con la tiroglobulina secretada es mediada por la **peroxidasa tiroidea**, enzima unida a la membrana apical del tirocito.

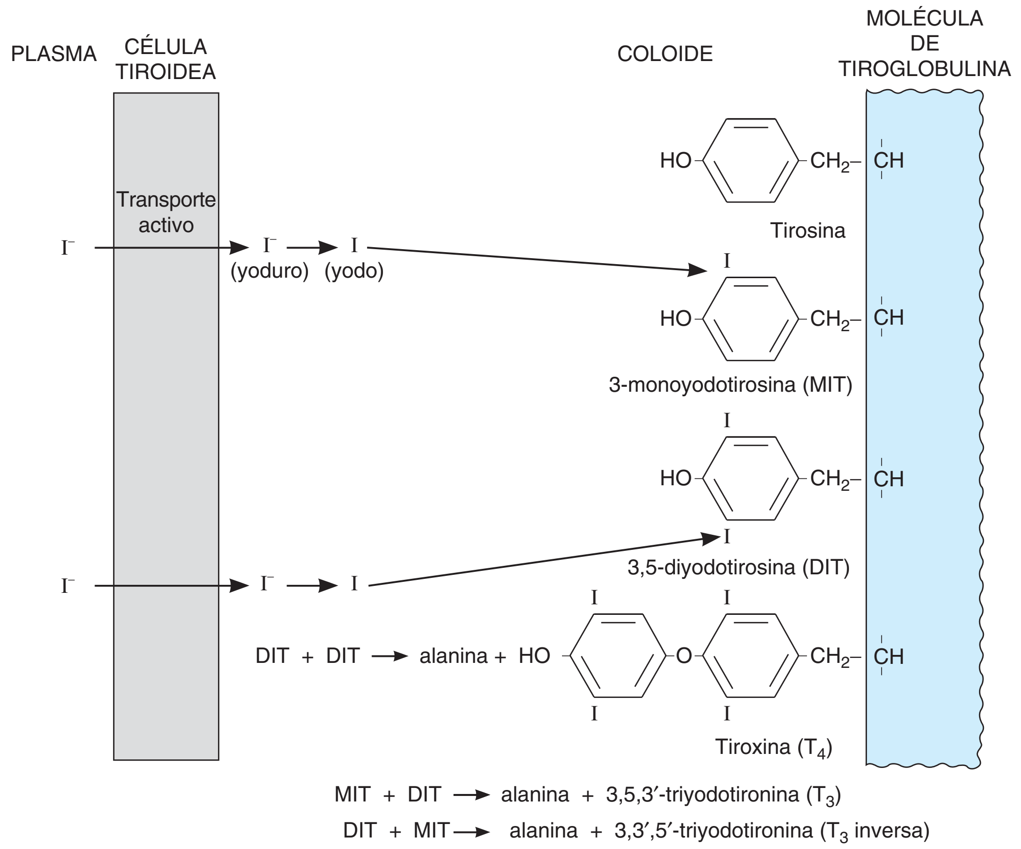


FIGURA 19-6 Esquema de la biosíntesis de hormonas tiroideas. El yoduro es transportado desde el plasma a través de las células de la tiroides por un transporte activo y pasivo secundario. Dicho ion es transformado en yodo que reacciona con residuos tirosínicos expuestos en la superficie de moléculas de tiroglobulina que pertenecen al coloide. La yodación de la tirosina se produce en el borde apical de las células tiroideas, en tanto que las moléculas están unidas en el enlace péptido en la tiroglobulina.

Las hormonas tiroideas producidas de ese modo siguen siendo parte de la molécula de tiroglobulina, mientras sea necesario. El coloide, por sí mismo, es un depósito de hormonas tiroideas y los seres humanos pueden consumir alimentos absolutamente carentes de yodo, incluso durante dos meses antes de que surja disminución en las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. Cuando es necesaria la secreción de las hormonas mencionadas, el coloide es internalizado por los tirocitos por endocitosis y orientado a la desintegración lisosómica. De este modo, se hidrolizan las ligaduras péptidas de la tiroglobulina y pasan tiroxina y triyodotironina libres al citosol y de allí a los capilares (consúltese adelante). Los tirocitos desempeñan cuatro funciones: reúnen y transportan yodo; sintetizan tiroglobulina y la secretan al coloide; fijan yodo en la tiroglobulina para sintetizar hormonas tiroideas, y separan estas últimas de la tiroglobulina para secretarlas en la circulación.

La síntesis de hormonas tiroideas es un fenómeno con varias fases. La peroxidasa tiroidea genera especies de yodo reactivo que atacan la tiroglobulina. El primer producto es la monoyodotirosina (MIT, *monoiodotyrosine*). En la siguiente fase, esta última es yodada en el carbono 5 para formar diyodotirosina (DIT, *diiodotyrosine*). En el paso siguiente, dos moléculas de dicha hormona son sujetas a condensación oxidativa para formar tiroxina, con eliminación de la cadena lateral de alanina, desde la molécula que forma el anillo exterior. Se han planteado dos teorías acerca de cómo sucede dicha **reacción de acoplamiento**. La primera sostiene que éste ocurre cuando las dos moléculas de diyodotirosina se unen a la tiroglobulina (acoplamiento intramolecular). La otra afirma que la diyodotirosina que forma el anillo exterior, es "separada" originalmente de la tiroglobulina (acoplamiento intermolecular). En uno y otro casos, la peroxidasa tiroidea participa en el acoplamiento y en la yodación. Se forma triyodotironina por condensación de monoyodotirosina con diyodotirosina. También surge una cantidad pequeña de triyodotironina inversa, tal vez por condensación de diyodotirosina con monoyodotirosina. En la tiroides normal del ser humano, la distribución promedio de los compuestos yodados es: 3%, monoyodotirosina; 33%, diyodotirosina; 35%, tiroxina, y 76%, triyodotironina. Se detectan sólo trazas de triyodotironina inversa y otros componentes.

La glándula tiroidea del ser humano secreta en promedio 80 μg (103 nmol) de tiroxina; 4 μg (7 nmol) de triyodotironina y 2 μg (3.5 nmol) de triyodotironina inversa al día (fig. 19-7). La monoyodotirosina y la diyodotirosina no son secretadas. Dichas tirosinas yodadas son desyodadas por una **desyodasa yodotirosínica**. Esto representa un mecanismo para recuperar el yodo y tirosinas yodadas para reciclarlas en ciclos adicionales de síntesis hormonal. El yodo liberado por desyodación de monoyodotirosina y de diyodotirosina es reutilizado en la glándula y normalmente aporta el doble de yodo para la síntesis hormonal, en comparación con el transportador lateral de iones sodio y yodo. En sujetos con ausencia congénita de la desyodasa yodotirosínica, aparecen monoyodotirosina y diyodotirosina en la orina y surgen síntomas de deficiencia de yodo (véase adelante). Las tironinas yodadas son resistentes a la actividad de la desyodasa yodotirosínica y por ello permiten el paso de tiroxina y triyodotironina a la circulación.

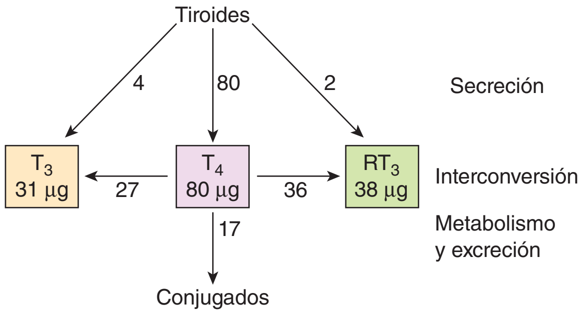


FIGURA 19-7 Secreción e interconversión de hormonas tiroideas en adultos normales. Las cifras señalan microgramos al día. Gran parte de T_3 y la T_3 inversa (RT_3) se forma a partir de la desyodación de la T_4 en los tejidos, y la tiroides secreta sólo cantidades pequeñas. T_4 también es conjugada para su excreción ulterior desde el cuerpo.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Las concentraciones plasmáticas totales y normales de **tiroxina** en adultos son de 8 µg/100 ml (103 nmol/L), y las concentraciones de **triyodotironina plasmática** son de 0.15 µg/100 ml (2.3 nmol/L), aproximadamente. Las dos hormonas son relativamente lipófilas y, por esa razón, sus formas libres en el plasma se encuentran en equilibrio con un conjunto mucho mayor de hormonas tiroideas fijadas a proteínas en el plasma y en los tejidos. La glándula tiroidea agrega hormonas libres a la reserva común circulante y son precisamente ellas las que están fisiológicamente activas en el plasma y que ejercen una acción de retroalimentación para inhibir la secreción de hormona estimulante de tiroides por la hipófisis (fig. 19-8). La función de fijación a proteínas al parecer incluye conservar una reserva común grande de hormona que se pueda desplazar fácilmente según se necesite. Además, por lo menos respecto de la triyodotironina, la fijación hormonal evita la captación excesiva por las primeras células con las cuales se tope la molécula y estimula la distribución uniforme en tejidos. Es posible medir por radioinmunoanálisis la tiroxina y triyodotironina totales. También se dispone de cuantificaciones directas; éstas miden de manera específica sólo las formas libres de las hormonas; tales mediciones son las más importantes que se realizan desde el punto de vista clínico, dado que son formas activas y porque se observan variaciones adquiridas y congénitas en las concentraciones de proteínas transportadoras de una persona a otra.

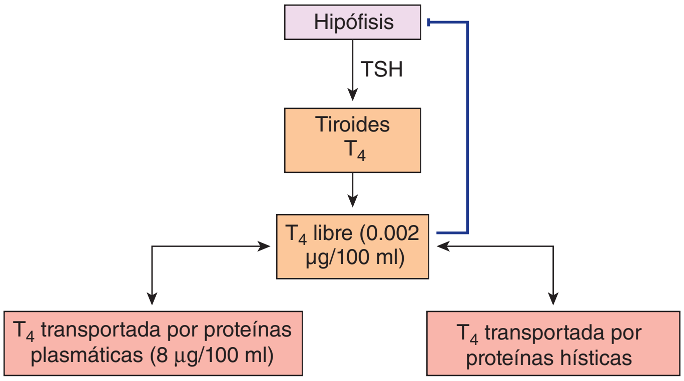

Hipófisis
TSH
Tiroides T_4
T_4 libre (0.002 µg/100 ml)
T_4 transportada por proteínas plasmáticas (8 µg/100 ml)
T_4 transportada por proteínas hísticas

FIGURA 19-8 Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. T_4 se secreta por la tiroides en respuesta a TSH. T_4 libre es secretada por la tiroides a la circulación, y se encuentra en equilibrio con T_4 unida a las proteínas plasmáticas e hísticas. T_4 libre también establece retroalimentación para inhibir la secreción de TSH en la hipófisis.

CUADRO 19-1 Unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas en adultos normales

Proteínas	Concentración en plasma (mg/100 ml)	Cantidad de hormona unida circulante (%)	
		T_4	T_3
Globulina transportadora de T_4 (TBG)	2	67	46
Transtiretina (prealbúmina transportadora de T_4 [TBPA])	15	20	1
Albúmina	3 500	13	53

Las proteínas plasmáticas transportadoras de hormonas tiroideas son la **albúmina**, una prealbúmina llamada **transtiretina** (denominada antes **prealbúmina transportadora de tiroxina**), y una globulina conocida como **globulina transportadora de tiroxina** (**TBG**). De las tres proteínas, la albúmina es la que posee la mayor capacidad para transportar tiroxina (es decir, se une a la mayor parte de tiroxina antes de saturarse), y la globulina transportadora de tiroxina posee la menor capacidad en ese sentido. Sin embargo, las **afinidades** de las proteínas por tiroxina (es decir, la avidez con la cual transportan tiroxina en circunstancias fisiológicas) son tales, que gran parte de la tiroxina circulante está fijada a dicha globulina (cuadro 19-1), y está ocupado más de 33% de los sitios de unión en la proteína. Cantidades menores de tiroxina se hallan unidas a transtiretina y albúmina. La semivida de la primera es de dos días, en tanto que la de la globulina transportadora de tiroxina es de cinco días y, la de la albúmina, de 13 días.

En circunstancias normales, 99.98% de la tiroxina en plasma se encuentra en forma unida; el nivel de la tiroxina libre es sólo de 2 ng/100 ml. Existe muy poca tiroxina en la orina. Su vida media biológica es de seis a siete días y su volumen de distribución es menor que el del líquido extracelular (10 L o, en promedio, 15% del peso corporal). Todas las propiedades mencionadas son características de una sustancia que se fija ávidamente a proteínas.

La unión de la triyodotironina no es tan grande; de los 0.15 µg/100 ml que están normalmente en el plasma, se halla libre 0.2% (0.3 ng/100 ml). El 99.8% restante está fijo a proteína, 46% a globulina transportadora de tiroxina y gran parte de la fracción restante a la albúmina; por ello, hay pequeñísima fijación a la transtiretina (cuadro 19-1). El menor transporte de la triyodotironina se vincula con que la triyodotironina tiene una vida media más breve que la de tiroxina; además, su acción en los tejidos es mucho más rápida. La triyodotironina inversa también se une a la globulina transportadora de tiroxina.

FLUCTUACIONES EN EL TRANSPORTE

Al aumentar de manera sostenida y repentina la concentración de proteínas transportadoras de hormona tiroidea en plasma, disminuye la concentración de las hormonas en estado de forma libre. Sin embargo, dicho cambio es temporal, porque el decremento de la con-

CUADRO 19-2 **Efectos de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de proteínas transportadoras de hormona tiroidea, en parámetros de la función tiroidea después de llegar al equilibrio**

Estado	Concentraciones de proteínas transportadoras	Concentración plasmática total de T_4, T_3 y RT_3	Concentración plasmática de T_4, T_3 y RT_3 libres	TSH plasmática	Cuadro clínico
Hipertiroidismo	Normal	Alto	Alto	Bajo	Hipertiroidismo
Hipotiroidismo	Normal	Bajo	Bajo	Alto	Hipotiroidismo
Estrógenos, metadona, heroína, tranquilizantes mayores, clofibrato	Alta	Alto	Normal	Normal	Eutiroidismo
Glucocorticoides, andrógenos, danazol, asparaginasa	Bajas	Bajas	Normal	Normal	Eutiroidismo

centración de hormonas libres en la circulación estimula la secreción de hormona estimulante de tiroides, la cual, a su vez, incrementa la generación de hormonas tiroideas libres. Finalmente se alcanza un nuevo equilibrio en el cual aumenta la cantidad total de hormonas tiroideas en sangre, pero son normales la concentración de hormonas libres, su metabolismo y el ritmo de la secreción de hormona estimulante de tiroides. Se observan cambios contrarios correspondientes cuando se reduce la concentración de proteína transportadora de hormonas tiroideas. Como consecuencia, los sujetos con incremento o disminución de las concentraciones de proteínas transportadoras, en particular, globulina transportadora de tiroxina, por lo general, no son hipertiroideos ni hipotiroideos, son **eutiroideos**.

Las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina aumentan en personas que reciben estrógenos y durante el embarazo; también se incrementan después de recibir fármacos diversos (cuadro 19-2); las cifras disminuyen por acción de glucocorticoides, andrógenos y danazol, andrógeno débil, y L-asparaginasa, un antineoplásico. Otros fármacos, incluidos los salicilatos, el anticonvulsivo difenilhidantoína y los antineoplásicos, mitotano (*o,* p′-DDD) y 5-fluorouracilo, inhiben la fijación de tiroxina y triyodotironina a la globulina transportadora de tiroxina; como consecuencia, generan cambios similares a los producidos por disminución de la concentración de dicha globulina transportadora. Es posible originar transformaciones en la tiroxina y la triyodotironina plasmáticas totales, por cambios en la concentración plasmática de albúmina y prealbúmina.

METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

La tiroxina y la triyodotironina son desyodadas en hígado, riñones y otros tejidos. Dichas reacciones además de catabolizar las hormonas, generan aporte local de triyodotironina de manera específica, la cual, según expertos, constituye el mediador primario de los efectos fisiológicos de la secreción tiroidea. La tercera parte de tiroxina circulante normalmente es transformada en triyodotironina en el adulto y, 45%, a triyodotironina inversa. Como se señala en la figura 19-7, la tiroides secreta sólo alrededor de 13% de triyodotironina circulante y 87% de tal hormona se forma por desyodación de tiroxina; de modo similar, sólo 5% de triyodotironina inversa circulante es secretada por la tiroides y 95% es producto de desyodación de tiroxina. Es importante destacar que en diversos tejidos se observan diferencias notables en la proporción entre triyodotironina y tiroxina. Dos tejidos que muestran proporciones altísimas entre una y otra hormona son la hipófisis y la corteza cerebral, y ello depende de la expresión de desyodasas específicas, como se revisa más adelante.

En las hormonas tiroideas, actúan tres desyodasas: D_1, D_2 y D_3. Todas tienen la peculiaridad de contener un aminoácido inusual, la seleniocisteína, en la que el azufre se sustituye por selenio, y éste es esencial para su actividad enzimática. La desyodasa 1 (D_1) aparece en grandes concentraciones en hígado, riñones, tiroides e hipófisis. Al parecer es la encargada principal de perpetuar la formación de T_3 a partir de T_4 en la periferia. La desyodasa 2 (D_2) aparece en encéfalo, hipófisis y grasa parda. También contribuye a la formación de T_3. En el cerebro, se encuentra en la astroglia y genera un aporte de T_3 a las neuronas. La desyodasa 3 (D_3) también surge en el encéfalo y los órganos de la reproducción. Actúa sólo en el carbono en la posición 5 de tiroxina y T_3 y probablemente sea la fuente principal de T_3 inversa en sangre y tejidos. De manera global, al parecer las desyodasas son las conservadoras de las diferencias en las proporciones entre T_3/T_4 en los tejidos del organismo. En el cerebro en particular, la intensa actividad de la desyodasa asegura el aporte suficiente de T_3 activa.

Una fracción de las dos hormonas tiroideas es transformada aún más en desyodotirosinas por acción de las desyodasas. Las dos hormonas también son conjugadas en el hígado para formar sulfatos y glucurónidos; estos conjugados llegan a la bilis y de ahí pasan al intestino. Los conjugados tiroideos son hidrolizados, y algunos son reabsorbidos (circulación enterohepática), pero otros se excretan en las heces.

Además, una fracción de las dos hormonas tiroideas pasa directamente de la sangre al interior del intestino. El yoduro que se pierde por tales vías es de 4%, en promedio, de la pérdida diaria total de yoduros.

FLUCTUACIONES EN LA DESYODACIÓN

En la vida fetal, se forma una cantidad mayor de T_3 inversa y menor de T_3, proporción que cambia y se transforma en la del adulto, casi seis semanas después del nacimiento. Algunos fármacos inhiben las desyodasas y hacen que disminuyan las concentraciones plasmáticas de T_3 y, de manera recíproca, aumenten las de T_3 inversa. La deficiencia de selenio ejerce el mismo efecto. Las desyodasas se suprimen por muy diversos trastornos extratiroideos; éstos incluyen quemaduras, traumatismos, cáncer avanzado, cirrosis, insuficiencia renal, infarto al miocardio y trastornos febriles. La disminución en la concentración de T_3 surgido por los trastornos mencionados, desaparece con la recuperación clínica. Es difícil saber si las personas con deficiencia de T_3 originada por fármacos y enfermedades presentan hipotiroidismo leve.

La alimentación tiene un efecto neto en la conversión de tiroxina en T_3. En los sujetos en ayuno, se reducen 10 a 20% las cifras de T_3 en 24 h, porcentaje que llega a 50% en un plazo de tres a siete días, con el incremento correspondiente en la concentración de T_3 inversa (fig. 19-9). Las concentraciones de tiroxina libre y unida, práctica-

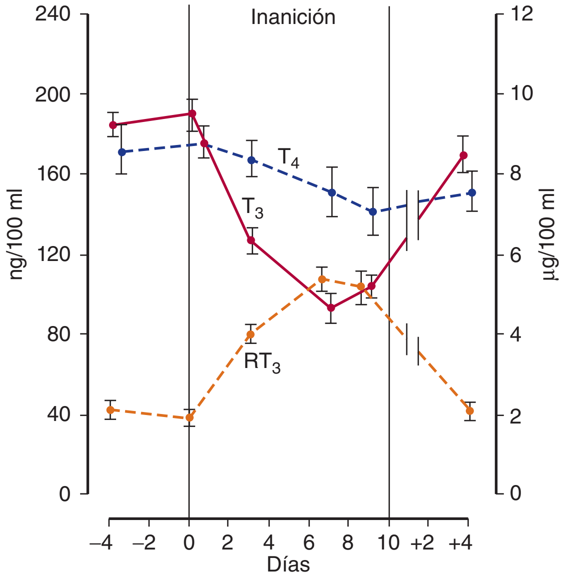


FIGURA 19-9 Efecto de la inanición en las concentraciones plasmáticas de T_4, T_3 y RT_3 en seres humanos. A la izquierda, se incluye la escala para T_3 y T_3 inversa y, a la derecha, está la que corresponde a T_4. El efecto más notable se manifiesta en la forma de disminución de las concentraciones de T_3 con un incremento recíproco en las de RT_3. Los cambios, que conservan calorías al disminuir el metabolismo hístico, se revierten rápidamente al reiniciar la alimentación. Se observan cambios similares en enfermedades consuntivas. (Tomada de Burger AG: New aspects of the peripheral action of thyroid hormones. Triangle, 1983;22:175. Copyright © 1983 Sandoz Ltd; Basel, Switzerland.)

mente permanecen normales. Con el ayuno de mayor duración, se normaliza la T_3 inversa pero persiste el nivel menor de T_3. Al mismo tiempo, se reduce el metabolismo basal (BMR) y también la excreción de nitrógeno por la orina, lo cual constituye un índice de la desintegración proteínica. De ese modo, la disminución del valor de T_3 permite conservar calorías y proteínas. Por lo contrario, la alimentación excesiva incrementa la concentración de T_3 y aminora la de T_3 inversa.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN TIROIDEA

La función tiroidea es regulada principalmente por variaciones en la concentración de la hormona estimulante de tiroides hipofisiaria, en la circulación (fig. 19-8). La secreción de la hormona se intensifica por la acción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH; véase cap. 17) hipotalámica, y es inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa por las concentraciones circulantes de las formas libres de T_4 y T_3. El efecto de la T_4 se intensifica por la producción de T_3 en el citoplasma de las células hipofisiarias, gracias a la $5'\text{-}D_2$ que contienen. El estrés también impide la secreción de TSH y, en animales de experimentación, la intensifica el frío y la disminuye el calor.

BIOQUÍMICA Y METABOLISMO DE TSH

La TSH humana es una glucoproteína que contiene 211 residuos aminoácidos; la componen dos subunidades llamadas α y β. La primera es codificada por un gen en el cromosoma 6, y la segunda por otro en el cromosoma 1. Las dos subunidades se hallan unidas por enlaces no covalentes en las células tirotrópicas hipofisiarias. La TSH α (TSH-α) es idéntica a la subunidad α de las hormonas luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH) y la gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) (caps. 18 y 22). La subunidad β confiere especificidad funcional a la TSH. La estructura de ésta varía de una especie a otra, pero la TSH de otros mamíferos es biológicamente activa en seres humanos.

La vida media biológica de dicha hormona humana es de alrededor de 60 min. La mayor parte de esta hormona se desintegra en los riñones y, en menor magnitud, en el hígado. Su secreción es pulsátil y su producción media comienza a aumentar a las 21:00 h para alcanzar un máximo en la medianoche y disminuir durante el día. La velocidad normal de secreción es de casi 110 µg/día, y la concentración plasmática media es de 2 µg/ml.

La subunidad α en la gonadotropina coriónica humana es igual a la que se halla en la TSH, por tal razón, grandes cantidades de dicha gonadotropina activan de manera inespecífica los receptores tiroideos. En algunas personas con tumores benignos o malignos de origen placentario, las concentraciones plasmáticas de la gonadotropina coriónica humana pueden incrementarse tanto que causen hipertiroidismo leve.

EFECTOS DE LA TSH EN LA TIROIDES

Cuendo se extirpa la hipófisis, se reduce la función de la glándula tiroides y luego se atrofia; cuando se administra TSH, se reactiva la función tiroidea. A minutos de la inyección de TSH, aumenta la fijación de yoduros, la síntesis de T_3 y T_4 y de las yodotirosinas, la secreción de tiroglobulina y su paso al coloide, así como la endocitosis del mismo. En cuestión de horas, se eleva la captación de yoduros; se incrementa el riego sanguíneo y, si el tratamiento con TSH se establece a largo plazo, surge hipertrofia de las células y aumenta el peso de la glándula.

Siempre que sea duradera la estimulación con TSH, habrá agrandamiento detectable de la glándula tiroides (**bocio**.)

RECEPTORES DE TSH

Dichos receptores, de forma típica son una estructura que comprende siete dominios transmembrana, acoplado a proteína G, que activa la adenilil ciclasa por medio de G_s. También activa la fosfolipasa C (PLC, *phospholipase C*). A semejanza de los receptores de otras hormonas glucoproteínicas, posee un dominio extracelular glucosilado extendido.

OTROS FACTORES QUE MODIFICAN EL CRECIMIENTO DE LA TIROIDES

Además de los receptores de TSH, los tirocitos expresan receptores del factor I insuliniforme de crecimiento (IGF-I), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros factores de crecimiento. El primero y el segundo de estos factores estimulan el crecimiento, en tanto lo inhiben el interferón γ y el factor α de necrosis tumoral. No se ha definido con precisión la participación fisiológica precisa de los factores mencionados en el crecimiento tiroideo, pero el efecto de las citocinas denota que podría inhibirse la función de la glándula en casos de inflamación crónica, lo cual quizá contribuya a la caquexia o a la pérdida de peso.

MECANISMOS DE CONTROL

Los mecanismos que regulan la secreción tiroidea se resumen en la figura 19-8. El efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas en la secreción de TSH, se ejerce en parte a nivel hipotalá-

RECUADRO CLÍNICO 19-1

Hipofunción tiroidea

El síndrome de **hipotiroidismo** del adulto suele llamarse **mixedema**, si bien el término se utiliza también para señalar de modo específico los cambios cutáneos en tal síndrome. El hipotiroidismo quizá sea la vía final de enfermedades de la tiroides, o consecuencia de insuficiencia hipofisiaria o hipotalámica. En los últimos dos casos, la tiroides conserva su propiedad de reaccionar a la TSH. La función de la glándula puede disminuir en diversos trastornos (cuadro 19-3). Por ejemplo, cuando la ingestión de yodo de los alimentos se reduce a menos de 50 µg/día, es inadecuada la síntesis de hormonas tiroideas y disminuye su secreción. Como consecuencia del incremento de la secreción de TSH, se hipertrofia la tiroides y surge así un **bocio por deficiencia de yodo**, y la glándula puede alcanzar un gran volumen. La frecuencia de los "bocios endémicos" se ha reducido de modo sustancial con la adición obligatoria de yoduros a la sal de mesa. Los fármacos también inhiben la función tiroidea; muchos tienen tal acción al interferir en el mecanismo de atrapado de yoduro o al bloquear la fijación orgánica de yodo. En uno y otro casos, la secreción de TSH se estimula por la disminución de la concentración de hormonas tiroideas circulantes y surge así bocio. Como aspecto paradójico, los propios yoduros inhiben la función tiroidea en algunas situaciones. En personas normales, dosis grandes de yoduros actúan de modo directo en la tiroides para impedir de modo leve y transitorio la unión orgánica de yoduros y con ello, reducir la síntesis hormonal; tal fenómeno se conoce como el **efecto de Wolff-Chaikoff**.

En los adultos totalmente atireóticos, el metabolismo basal disminuye a casi 40%. El cuadro clínico incluye cabello grueso y escaso, piel seca y amarillenta (carotenémica) y poca tolerancia al frío. Las funciones psíquicas se tornan lentas, la memoria es deficiente y algunas personas muestran graves síntomas mentales ("locura que acompaña al mixedema"). Hay hipercolesterolemia. Los niños con hipotiroidismo al nacer o desde etapas anteriores, se denominan **cretinos**, pues presentan enanismo y retraso psíquico. A escala mundial, el hipotiroidismo congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psíquico evitable. Las causas principales del problema se incluyen en el cuadro 19-3. Comprenden no sólo deficiencia de yodo de la gestante y anomalías congénitas del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides del feto, sino también anticuerpos antitiroideos de la madre, que cruzan la placenta y dañan la tiroides del feto. La T_4 cruza la placenta y salvo que la gestante sea hipotiroidea, el producto tiene crecimiento y desarrollo normales antes de nacer. Si al nacimiento del recién nacido se inicia el tratamiento, será bueno el pronóstico de crecimiento y desarrollo normales y casi nunca surgirá retraso mental; por tal razón, se practican de manera sistemática las pruebas de detección en busca de hipotiroidismo congénito. Si la gestante también es hipotiroidea, como ocurre en caso de deficiencia de yodo, la deficiencia mental es más profunda y no reacciona de modo tan satisfactorio al tratamiento después de nacer el producto. Se ha calculado que en el mundo 20 millones de personas tienen grados diversos de daño cerebral, causado por deficiencia de yodo en la vida fetal.

La captación de dosis "marcadoras" de yodo radiactivo se puede utilizar para valorar la función tiroidea (las dosis difieren de las de gran magnitud, que originarán ablación química del tejido tiroideo en casos de hipertiroidismo) (Recuadro clínico 19-2).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del hipotiroidismo depende de los mecanismos patológicos de fondo. Es posible combatir la deficiencia de yoduros al agregarlos a la alimentación como se hace de manera sistemática en países desarrollados, por medio del uso de sal yodada. En el hipotiroidismo congénito se administra levotiroxina, la forma sintética de la hormona tiroidea T_4. Es importante que la reposición se haga lo más pronto posible después del nacimiento, que se midan regularmente las concentraciones de ésta y así se lleven al mínimo los efectos adversos a largo plazo.

mico, pero también en gran medida se debe a la acción en la hipófisis, porque la T_4 y la T_3 bloquean el incremento de la secreción de tirotropina, causado por la hormona liberadora de tirotropina. La utilización de T_4 o T_3 en infusión intravenosa disminuye la concentración circulante de TSH, que aminora de modo patente en 1 h.

En animales de experimentación, surge al principio un aumento en el contenido de TSH en la hipófisis antes de su reducción, lo cual denota que las hormonas tiroideas impiden la secreción antes de anular su síntesis. La conservación diaria de la secreción tiroidea depende de la interrelación retroalimentaria de las hormonas tiroideas con la TSH y la hormona liberadora de tirotropina (fig. 19-8). Los ajustes, al parecer mediados por esta última, comprenden la secreción mayor de hormonas tiroideas causada por el frío y, posiblemente, su disminución con el calor. Es importante destacar que a pesar de que el frío causa incrementos netos en la TSH circulante en animales de experimentación y lactantes humanos, el aumento generado por la disminución de la temperatura en los adultos humanos es insignificante. Como consecuencia, en adultos, la mayor generación térmica causada por aumento en la secreción de hormonas tiroideas (**termogénesis por hormonas tiroideas**), no interviene (o lo hace de manera mínima) en la respuesta al frío. Las tensiones tienen un efecto inhibidor en la secreción de hormona liberadora de tirotropina. La dopamina y la somatostatina actúan a nivel hipofisiario para impedir la secreción de TSH, pero se desconoce si tienen alguna importancia fisiológica en la regulación de la secreción de TSH. Los glucocorticoides también inhiben la secreción de dicha hormona.

CUADRO 19-3 **Causas de hipotiroidismo congénito**

Deficiencia de yodo de la embarazada
Disgenesia de la tiroides fetal
Errores innatos de la síntesis de hormonas tiroideas
Anticuerpos antitiroideos de la madre que cruzan la placenta
Hipotiroidismo por hipopituitarismo fetal

En épocas pasadas, se acostumbraba definir la cantidad de hormona tiroidea necesaria para conservar la función celular normal de sujetos después de extirpar la tiroides, como la cantidad necesaria

RECUADRO CLÍNICO 19-2

Hipertiroidismo

Los síntomas de hiperactividad de la tiroides son consecuencia lógica de las acciones de la hormona tiroidea, señaladas en este capítulo. Así, el hipertiroidismo se caracteriza por nerviosismo, pérdida de peso, hiperfagia, intolerancia al calor, ensanchamiento de la presión diferencial, un temblor fino de los dedos extendidos, piel caliente y suave, hiperhidrosis y metabolismo basal que va de +10 a +100. El cuadro clínico tiene varias causas (cuadro 19-4); sin embargo, la más habitual es la **enfermedad de Graves** (**hipertiroidismo de Graves**) que comprende 60 a 80% de los casos. El trastorno es de origen autoinmunitario, más frecuente en mujeres en las que los anticuerpos contra el receptor de TSH lo estimulan; ello a su vez aumenta la secreción de T_4 y T_3 y la tiroides se agranda (bocio). Sin embargo, dados los efectos por retroalimentación de la T_4 y la T_3, la concentración plasmática de TSH es baja y no alta. Otro signo característico de la enfermedad de Graves es la aparición de turgencia de tejidos en las órbitas, con lo cual los globos oculares sobresalen hacia delante (**exoftalmía**); esta anomalía se observa en 50% de los pacientes y por lo general aparece antes que el hipertiroidismo se manifieste. En la enfermedad de Graves están presentes otros anticuerpos antitiroideos, incluidos los que actúan contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. En la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos autoinmunitarios y los linfocitos T citotóxicos infiltrantes terminan por destruir la tiroides, pero durante la etapa inicial de inflamación de la glándula produce secreción excesiva de hormona tiroidea y tirotoxicosis similar a la observada en la enfermedad de Graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Algunos de los síntomas del hipertiroidismo se controlan por medio de los **tioureilenos**, grupo de compuestos similares a la tiourea, que inhiben la yodación de la monoyodotirosina y bloquean la reacción de acoplamiento. Los dos usados en humanos son el propiltiouracilo y el metimazol. Ellos inhiben la yodación de la tirosina porque los dos fármacos compiten con los residuos tirosínicos por el yodo, y terminan yodados. Además, el propiltiouracilo, a diferencia del metimazol, inhibe la desyodasa D_2 y así disminuye la conversión de T_4 en T_3 en muchos tejidos extratiroideos. En casos graves se trata también el hipertiroidismo con el goteo endovenoso de una solución de yodo radiactivo que se acumula en la tiroides y la destruye parcialmente. También se considera la realización de la cirugía si la tiroides se agranda tanto que entorpece la deglución, la respiración o ambas funciones.

para normalizar el metabolismo basal, pero hoy se le define como la dosis requerida para normalizar la TSH plasmática. La precisión y sensibilidad de las técnicas actuales para cuantificar la TSH y la notable relación diversa entre las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroidea libre y estimulante de tiroides plasmática, han hecho que se considere la cuantificación de esta última hormona como una de las mejores pruebas (o indicadores) de la función tiroidea. La cantidad de T_4 que normaliza la TSH plasmática en sujetos atireóticos es, en promedio, de 112 µg de T_4 ingeridos diariamente por adultos. Casi 80% de dicha dosis se absorbe en la parte baja del tubo digestivo; produce un nivel de FT_4I levemente mayor de lo normal, pero FT_3I es normal, lo cual denota que en seres humanos, a diferencia de lo observado en algunos animales de experimentación, el principal regulador retroalimentario de la secreción de TSH es la T_3 circulante, y no la T_4 (Recuadros clínicos 19-1 y 19-2).

CUADRO 19-4 **Causas de hipertiroidismo**

Hiperactividad de la tiroides	
	Enfermedad de Graves
	Adenoma tóxico solitario
	Bocio multinodular tóxico
	Etapas incipientes de la tiroiditis de Hashimoto[a]
	Tumor hipofisiario secretor de TSH
	Mutaciones que originan activación constitutiva del receptor de TSH
	Otras causas inusuales
Extratiroideo	
	Suministro de T_3 o T_4 (hipertiroidismo facticio o yatrógeno)
	Tejido tiroideo ectópico

[a] Hay que destacar que al final la tiroides queda destruida en la enfermedad de Hashimoto y con ello surge hipotiroidismo. Muchos enfermos acuden al médico sólo cuando muestran hipotiroidismo y no recuerdan haber pasado por una fase transitoria de hipertiroidismo.

EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Algunos de los efectos generalizados de estas hormonas en el organismo son consecuencia de la estimulación del consumo de oxígeno (**acción termógena**), si bien las hormonas también modifican el crecimiento y el desarrollo en los mamíferos, auxilian en la regulación del metabolismo de lípidos e intensifican la absorción de carbohidratos en los intestinos (cuadro 19-5). También intensifica la disociación de oxígeno, de la hemoglobina, al incrementar el valor eritrocítico de 2,3-difosfoglicerato (DPG, *2,3-diphosphoglycerate*) (cap. 35).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las hormonas tiroideas entran en las células y la T_3 se une a los receptores tiroideos (TR) en el núcleo. La T_4 también se une, aunque con menor avidez. El complejo de hormona/receptor se une entonces al ácido desoxirribonucleico (DNA) por medio de “dedos” de zinc e intensifica (o en algunos casos disminuye) la expresión de genes diferentes que codifican proteínas reguladoras de la función celular (caps. 1 y 16). Por tales razones, los receptores nucleares de hormonas tiroideas pertenecen a la superfamilia de factores de transcripción nuclear sensibles a hormonas.

CUADRO 19-5 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Tejido objetivo	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico e inotrópico	Aumento del número de receptores adrenérgicos β Respuestas más intensas a las catecolaminas circulantes Mayor proporción de la cadena pesada de miosina α (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula la lipólisis
Músculo	Catabólico	Mayor desintegración de proteínas
Hueso	Desarrollo	Estimula el crecimiento normal y el desarrollo óseo
Sistema nervioso	Desarrollo	Estimula el desarrollo normal del cerebro
Intestinos	Metabólico	Mayor absorción de carbohidratos
Lipoproteínas	Metabólico	Formación de receptores de LDL
Otros	Termógeno	Estimulación del consumo de oxígeno por tejidos metabólicamente activos (excepciones: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, adenohipófisis) Intensificación del metabolismo

LDL, lipoproteínas de baja densidad. Modificado con autorización de McPhee SJ, Lingarra VR, Ganong WF (editors): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.

Se conocen dos genes humanos de los receptores tiroideos: un gen del receptor α en el cromosoma 17 y otro gen del receptor β en el cromosoma 3.

Por corte y empalme alternativo, cada uno forma al menos dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) diferentes y con ello dos proteínas de receptor distintas. El TRβ2 se identifica solamente en el cerebro, en tanto que TRα1, TRα2 y TRβ1 tienen distribución amplia. El TRα2 difiere de los tres restantes en que no se une a T_3 y no se ha dilucidado su función. Los receptores tiroideos se unen al DNA como monómeros, homodímeros y heterodímeros, con otros receptores nucleares, en particular el receptor X retinoide (**RXR**). El heterodímero TR/RXR no se fija al ácido 9-*cis* retinoico, que es el ligando usual para el receptor X retinoide, pero la unión del receptor tiroideo a DNA se intensifica en gran medida en respuesta a las hormonas tiroideas, si el receptor tiene la forma de dicho heterodímero. Se conocen también proteínas coactivadoras y correpresoras que modifican las acciones de los receptores tiroideos. Tal vez dicha complejidad explique la habilidad de las hormonas tiroideas para generar diferentes efectos en el organismo.

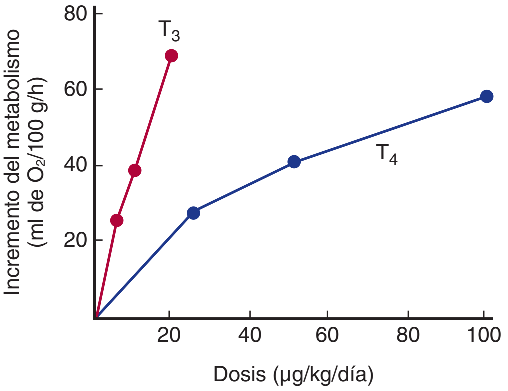


FIGURA 19-10 Respuestas termógenas a las inyecciones subcutáneas de T_4 y T_3 en ratas después de extirparles la tiroides. Se advierte la potencia sustancialmente mayor de T_3. (Tomada con autorización de Barker SB: Peripheral actions of thyroid hormones. Fed Proc 1962;21:635.)

En muchas de sus acciones, la T_3 actúa con mayor rapidez y su potencia es tres a cinco veces mayor que la de la T_4 **(fig. 19-10)**; lo anterior se debe a que la T_3 no está unida con tanta avidez a las proteínas plasmáticas como lo está la T_4, pero se une de forma más intensa a los receptores de hormonas tiroideas. Como se revisó, RT_3 es inerte **(consúltese el Recuadro clínico 19-3)**.

ACCIÓN TERMÓGENA

La T_4 y la T_3 incrementan el consumo de oxígeno de casi todos los tejidos con metabolismo activo. En el adulto, las excepciones serían el cerebro, testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo y adenohipófisis. En realidad la T_4 disminuye el consumo de oxígeno por la adenohipófisis, posiblemente porque inhibe la secreción de TSH. El incremento del metabolismo causado por una sola dosis de T_4 puede cuantificarse después de varias horas y dura seis días o más.

Parte del efecto calorígeno de las hormonas tiroideas proviene del metabolismo de los ácidos grasos que movilizan. Además, estas hormonas intensifican la actividad de la ATPasa de sodio y potasio de la membrana, en muchos tejidos.

Efectos secundarios de la calorigénesis

En adultos, cuando se incrementa la tasa metabólica por T_4 y T_3, también aumenta la excreción de nitrógeno; si no se aumenta el consumo de alimentos, el organismo cataboliza proteínas y reservas de grasas endógenas, y se pierde peso. En los niños hipotiroideos, dosis pequeñas de hormonas tiroideas originan equilibrio nitrogenado positivo, porque estimulan el crecimiento, pero dosis grandes causan catabolia proteínica semejante a la originada en el adulto. El potasio liberado durante la catabolia proteínica aparece en la orina y también se incrementa la excreción de hexosaminas urinarias y de ácido úrico.

Cuando se eleva el metabolismo, también lo hace la necesidad de todas las vitaminas y quizá surjan síndromes de hipovitaminosis. Se necesitan hormonas tiroideas para que el hígado convierta el caroteno en vitamina A, y si este último se acumula en la corriente sanguínea (**carotenemia**) en el hipotiroidismo, la piel adquiere un color amarillento. La carotenemia debe ser diferenciada de la ictericia, porque en la primera las escleróticas no están amarillentas.

RECUADRO CLÍNICO 19-3

Resistencia a la hormona tiroidea

Algunas mutaciones en el gen que codifica para los receptores tiroideos β, se acompañan de resistencia a los efectos de la T_3 y la T_4. A menudo, surge resistencia a la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos y la adenohipófisis. Las personas con dicha alteración casi nunca manifiestan hipotiroidismo clínico, porque tal vez se conserven las concentraciones plasmáticas de las dos hormonas mencionadas, lo suficientemente altas para superar la resistencia y por ello no se alteran los receptores tiroideos α humanos (hTRα). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de TSH son desproporcionadamente altas en relación con los niveles circulantes altos de T_3 y T_4 y es difícil suprimirlos con hormona tiroidea exógena. Algunos pacientes muestran resistencia a la hormona tiroidea, sólo en la hipófisis. Tienen hipermetabolismo y mayores concentraciones plasmáticas de T_3 y T_4, con concentraciones normales no supresibles de TSH. En algunos pacientes al parecer se advierte resistencia periférica con sensibilidad normal de la hipófisis. Muestran hipometabolismo a pesar de los niveles plasmáticos normales de T_3, T_4 y TSH. Un dato interesante es que el **trastorno de hiperactividad con déficit de atención**, trastorno diagnosticado con frecuencia en niños hiperactivos impulsivos, es mucho más común en sujetos con resistencia a la hormona tiroidea, que en la población general; ello sugiere que hTRβ pudiera participar en particular en el desarrollo cerebral.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos enfermos permanecen eutiroideos a pesar del trastorno, incluso con la presencia de bocio. Es importante pensar en la resistencia a la hormona tiroidea entre las entidades del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Graves, para impedir el uso inapropiado de fármacos antitiroideos o incluso ablación de la tiroides. La resistencia periférica aislada a las hormonas tiroideas se trata al administrar grandes dosis exógenas de T_4 sintéticas que bastan para superar la resistencia e intensificar el metabolismo.

Normalmente la piel contiene diversas proteínas combinadas con polisacáridos, ácido hialurónico y ácido condroitinsulfúrico. En el hipotiroidismo, se acumulan estos complejos, con lo que se retiene agua y surge entonces la "hinchazón" característica de la piel (mixedema). Después de proporcionar hormonas tiroideas, las proteínas son metabolizadas y subsiste la diuresis hasta que desaparece el mixedema.

La secreción de leche disminuye en el hipotiroidismo y es estimulada por las hormonas tiroideas, hecho práctico que a veces se utiliza en la industria lechera. Las hormonas tiroideas no estimulan el metabolismo del útero, pero son esenciales para que los ciclos menstruales y la fecundidad sean normales.

EFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

Las dosis grandes de hormonas tiroideas hacen que la producción calórica sea lo suficientemente intensa, al grado de aumentar moderadamente la temperatura corporal (cap. 17) y ello, a su vez, activa los mecanismos de disipación calórica. La resistencia periférica disminuye por la vasodilatación cutánea, lo cual incrementa los niveles de absorción de sodio y agua en los riñones, con expansión del volumen sanguíneo. El gasto cardiaco aumenta por acción directa de las hormonas tiroideas y también por la de las catecolaminas en el corazón, de modo que la presión diferencial (del pulso) y la frecuencia del latido cardiaco aumentan, con acortamiento del tiempo de circulación.

La T_3 no se forma a partir de T_4 en los miocardiocitos, en grado alguno, pero la T_3 en la circulación penetra en los miocitos mencionados, se combina con sus receptores y llega al núcleo, donde induce la expresión de algunos genes e inhibe la expresión de otros. Entre los genes "inducidos" están los correspondientes a la cadena pesada de miosina α, la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, receptores adrenérgicos, proteínas G, ATPasa de sodio y potasio y algunos conductos de potasio. Los genes inhibidos incluyen los correspondientes a la cadena pesada de miosina β, fosfolambano, dos tipos de adenil ciclasa, receptores nucleares de T_3 y NCX y el intercambiador de Na^+-Ca^{2+}. El resultado neto es aceleración del latido cardiaco e intensificación de la fuerza de contracción.

Las dos isoformas de la cadena pesada de miosina (MHC, *myosin heavy chain*) que son MHC α y MHC β producidas por el corazón, son codificadas por dos genes fuertemente homólogos situados en el brazo corto del cromosoma 17. Cada molécula de miosina está compuesta de dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras (cap. 5). La miosina que contiene cadena pesada de miosina β tiene menor actividad de ATPasa en comparación con aquella que contiene la cadena pesada de miosina α. En los adultos, esta última predomina en las aurículas y dicho valor aumenta con la administración de hormona tiroidea, lo cual acelera la contracción cardiaca. Por lo contrario, en el hipotiroidismo disminuye la expresión del gen de cadena pesada de miosina α, mientras que se intensifica la del gen de cadena pesada de miosina β.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

En el hipotiroidismo, las funciones psíquicas se lentifican y aumenta la concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Las hormonas tiroideas revierten dichas manifestaciones y las dosis grandes causan rapidez en las funciones mentales, irritabilidad e inquietud. De manera general, en el hipotiroidismo y el hipertiroidismo del adulto son normales en el cerebro la corriente sanguínea, así como el consumo de glucosa y oxígeno. Sin embargo, las hormonas tiroideas entran al cerebro en los adultos, y se les identifica en diferentes sitios de la sustancia gris. Además, en el encéfalo, los astrocitos convierten T_4 en T_3 y hay un aumento neto en la actividad de desyodasa 2 encefálica después de tiroidectomía, la cual muestra reversión en 4 h con una sola dosis intravenosa de T_3. Algunos de los efectos de estas hormonas en el encéfalo tal vez sean consecuencia de la hiperreactividad a las catecolaminas y, como consecuencia, una mayor activación del sistema activador reticular (cap. 14). Asimismo, dichas hormonas causan efectos intensos en el desarrollo cerebral, y las zonas del sistema nervioso central (SNC) más afectadas son la corteza cerebral y los ganglios basales. También surgen alteraciones de la cóclea. Por tanto, la deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo ocasiona retraso mental, rigidez motora y sordera-mudez. Las deficiencias en las síntesis de dichas hormonas, como consecuencia de la incapacidad de los tirocitos para transportar yoduros, probablemente contribuyan a la sordera en el síndrome de Pendred, expuesto en párrafos previos.

Las hormonas tiroideas también modifican los reflejos. En el hipertiroidismo, se acorta el tiempo de reacción a los reflejos de estiramiento (miotáticos) (cap. 12), mismo que se prolonga en el hipotiroidismo. La medición del periodo de reacción del reflejo de Aquiles ha atraído la atención como un medio clínico para valorar la función tiroidea, pero dicho lapso también es modificado por otras enfermedades y no permite una valoración específica de la actividad de la tiroides.

RELACIÓN CON LAS CATECOLAMINAS

Hay una relación esencial en las acciones de las hormonas tiroideas y de la noradrenalina y la adrenalina, ambas, catecolaminas. La segunda catecolamina intensifica el metabolismo, estimula el sistema nervioso, y causa efectos cardiovasculares similares a los ocasionados por las hormonas tiroideas, si bien la duración de las actividades es breve. En general, la noradrenalina posee acciones similares. Los efectos tóxicos de las catecolaminas se intensifican en grado extraordinario en ratas tratadas con T_4. Las concentraciones plasmáticas de catecolaminas son normales en el hipertiroidismo, pero es posible disminuir o anular por simpatectomía los efectos cardiovasculares, el estado trémulo y la diaforesis que surgen en el marco del exceso de hormonas tiroideas. Dichos efectos también pueden mermarse mediante fármacos, como el propranolol, que bloquea los receptores adrenérgicos β. Por tal razón, se utiliza dicho fármaco y otros bloqueadores β de manera extensa en los tratamientos de la tirotoxicosis y de las exacerbaciones del hipertiroidismo, llamadas **tormentas tiroideas**. Sin embargo, a pesar de que los bloqueadores β son inhibidores débiles de la conversión extratiroidea de T_4 en T_3 y, como consecuencia, pueden originar una disminución pequeña en la concentración plasmática de T_3, tienen escaso efecto en las demás acciones de las hormonas tiroideas. Tal vez la sinergia funcional observada entre las catecolaminas y las hormonas tiroideas, sobre todo en situaciones patológicas, provenga de la superposición de funciones biológicas y también de la habilidad de las hormonas tiroideas para intensificar la expresión de los receptores de catecolaminas y de los efectos de señalización con los cuales están vinculados.

EFECTOS EN EL MÚSCULO ESTRIADO

En muchos sujetos con hipertiroidismo (**miopatía tirotóxica**) surge debilidad muscular, y si el hipertiroidismo es intenso y duradero, la miopatía puede ser grave. Esta debilidad quizá provenga en parte del aumento de la catabolia proteínica. Las hormonas tiroideas afectan la expresión de los genes de cadena pesada de miosina en el músculo estriado y en el miocardio (cap. 5). Sin embargo, tales efectos son complejos y no se ha definido si tienen relación con la miopatía. El hipotiroidismo también se acompaña de debilidad muscular, calambres y rigidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Las hormonas tiroideas intensifican la absorción de carbohidratos en el tubo digestivo, acción que probablemente no dependa de su actividad termógena. Como consecuencia, en el hipertiroidismo el valor de la glucosa plasmática aumenta rápidamente después de la ingestión de carbohidratos y, a veces, rebasa el umbral renal de excreción. Sin embargo, disminuye de nuevo con gran rapidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE COLESTEROL

Las hormonas tiroideas disminuyen las concentraciones de colesterol circulante; dichas concentraciones se reducen antes del incremento del metabolismo, lo cual indica que la acción mencionada no depende de la estimulación del consumo de oxígeno. La disminución de la concentración de colesterol plasmático proviene de la mayor formación de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL), en hígado y, con ello, dicha glándula incrementa la extracción de colesterol, de la circulación. A pesar de esto y de los esfuerzos notables, no ha sido posible sintetizar un análogo de la hormona tiroidea clínicamente útil que disminuya el valor de colesterol plasmático sin intensificar el metabolismo.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y la maduración esqueléticos normales (cap. 21). En niños hipotiroideos, el crecimiento óseo se retrasa, así como el cierre de las epífisis. Si no se cuenta con hormonas tiroideas, también aminora la secreción de hormona de crecimiento, lo cual retrasa todavía más el crecimiento y el desarrollo porque en circunstancias normales, las hormonas tiroideas potencian el efecto de la hormona de crecimiento en los tejidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula tiroidea transporta y fija yoduros a los aminoácidos presentes en la tiroglobulina, para generar las hormonas tiroideas T_4 y T_3.
- La síntesis y la secreción de hormonas tiroideas son estimuladas por la TSH de la hipófisis, liberada a su vez en reacción a la hormona liberadora de tirotropina (TRH), del hipotálamo. Los factores liberadores mencionados son controlados por cambios en el estado global del organismo (como exposición al frío o a estrés).
- Las hormonas tiroideas circulan en el plasma de modo predominante unidas a proteínas transportadoras. Presentan actividad biológica sólo las hormonas libres y ambos tipos de retroalimentación disminuyen la secreción de TSH.
- Las hormonas tiroideas ejercen su efecto al penetrar a las células y unirse a los receptores tiroideos. Las formas en ligandos, de los receptores tiroideos, son los factores de transcripción nuclear que modifican la expresión génica.
- Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo, la termogénesis, la función cardiaca y los mecanismos psíquicos normales, e interactúan de modo sinérgico con las catecolaminas.

Las hormonas tiroideas también intervienen de modo primordial en el desarrollo, en particular del sistema nervioso, y el crecimiento.

- Las enfermedades resultan de las actividades deficientes y excesivas de la glándula tiroides. El hipotiroidismo se acompaña de lentificación psíquica y física en los adultos, así como retraso mental y enanismo si se manifiesta en la vida neonatal. La hiperactividad de la tiroides, causada más a menudo por autoanticuerpos que activan la secreción (enfermedad de Graves) ocasiona consunción corporal, nerviosismo y taquicardia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una mujer de 40 años acudió a su médico familiar y le señaló que tenía nerviosismo y adelgazamiento no explicado de unos 9 kg en los últimos tres meses, a pesar de que tenía la impresión de que su alimentación había sido adecuada en todo momento. En la exploración física se advirtió que sus ojos sobresalían de la órbita, su piel estaba húmeda y cálida y en los dedos de la mano había un temblor fino. En comparación con una persona normal es posible que la biopsia de la glándula tiroidea revele algunos de los siguientes datos: ¿cuál de ellos será?
   A) Menor número de lagunas de resorción.
   B) Disminución de los signos de endocitosis.
   C) Disminución en el área transversal ocupada por coloide.
   D) Mayores niveles de NIS en la membrana basolateral de los tirocitos.
   E) Pruebas menores de actividad lisosómica.
2. ¿Cuál de las sustancias siguientes *no* es considerada como esencial en la síntesis normal de hormonas tiroideas?
   A) Yodo.
   B) Ferritina.
   C) Tiroglobulina.
   D) Síntesis de proteínas.
   E) TSH.
3. El incremento intracelular de yodo por la acción del transporte paralelo de iones sodio y yodo es ejemplo de:
   A) Endocitosis.
   B) Difusión pasiva.
   C) Cotransporte de sodio y potasio.
   D) Transporte activo primario.
   E) Transporte activo secundario.
4. El metabolismo es el *menos* afectado por el incremento en la concentración plasmática de
   A) TSH.
   B) Hormona liberadora de tirotropina.
   C) TBG.
   D) T_4 libre.
   E) T_3 libre.
5. ¿En cuál de los cuadros siguientes existe la *mayor* posibilidad de que disminuya la respuesta de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina?
   A) Hipotiroidismo por resistencia de los tejidos a la hormona tiroidea.
   B) Hipotiroidismo por una enfermedad que destruyó la glándula tiroides.
   C) Hipertiroidismo por anticuerpos antitiroideos circulantes, que poseen actividad de TSH.
   D) Hipertiroidismo por hiperplasia difusa de las células tirotrópicas de la adenohipófisis.
   E) Deficiencia de yodo.
6. El hipotiroidismo causado por una enfermedad de la tiroides, se acompaña de mayores concentraciones plasmáticas de:
   A) Colesterol.
   B) Albúmina.
   C) T_3 inversa.
   D) Yoduros.
   E) Globulina transportadora de T_4.
7. Una mujer joven muestra “turgencia” de la piel y ronquera. Su concentración de TSH plasmática es baja, pero aumenta de manera extraordinaria cuando se le proporciona hormona liberadora de tirotropina. El cuadro patológico probable es
   A) hipertiroidismo por un tumor en tiroides.
   B) hipotiroidismo por alguna anomalía primaria en la glándula tiroides.
   C) hipotiroidismo por alguna alteración primaria de la hipófisis.
   D) hipotiroidismo por trastorno primario en el hipotálamo.
   E) hipertiroidismo por alguna anomalía primaria en el hipotálamo.
8. La enzima encargada básicamente de la conversión de T_4 en T_3 en la periferia es
   A) Desyodasa tiroidea D_1.
   B) Desyodasa tiroidea D_2.
   C) Desyodasa tiroidea D_3.
   D) Peroxidasa tiroidea.
   E) Ninguna de las anteriores.
9. ¿Cuál de las funciones y factores siguientes mostrarían *mínima* alteración por inyecciones de TSH?
   A) Captación de yodo por la tiroides.
   B) Síntesis de tiroglobulina.
   C) Monofosfato cíclico de adenosina (AMP) en células tiroideas.
   D) Monofosfato cíclico de guanosina (GMP) en células tiroideas.
   E) Tamaño de la tiroides.

10 ¿En cuál de las formas siguientes los receptores de hormona tiroidea se unen al DNA?
   A) Un heterodímero con el receptor de prolactina.
   B) Un heterodímero con el receptor de hormona de crecimiento.
   C) Un heterodímero con el receptor de retinoide X.
   D) Un heterodímero con el receptor de insulina.
   E) Un heterodímero con el receptor de progesterona.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brent GA: Graves’ disease. N Engl J Med 2008;358:2594.
Dohan O, Carrasco N: Advances in Na^+/I^- symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Mol Cell Endocrinol 2003;213:59.
Glaser B: Pendred syndrome. Pediatr Endocrinol Rev 2003;1(Suppl 2):199.
Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ: Genetic variation in thyroid hormone pathway genes: Polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol 2006;155:655.

CAPÍTULO

20

Médula y corteza suprarrenales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Señalar las tres catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal y resumir su biosíntesis, metabolismo y funciones.
- Mencionar los estímulos que intensifican la secreción por la médula suprarrenal.
- Diferenciar entre los esteroides C_{18}, C_{19} y C_{21} y aportar ejemplos de cada uno.
- Definir las fases que intervienen en la biosíntesis de esteroides en la corteza suprarrenal.
- Mencionar las proteínas plasmáticas transportadoras de esteroides suprarrenales y exponer sus funciones fisiológicas.
- Mencionar el sitio principal de metabolismo de las hormonas corticosuprarrenales y los metabolitos importantes producidos por los glucocorticoides, los andrógenos suprarrenales y la aldosterona.
- Describir los mecanismos por los cuales los glucocorticoides y la aldosterona originan cambios en la función celular.
- Enumerar y describir en forma breve los efectos fisiológicos y farmacológicos de los glucocorticoides.
- Diferenciar los efectos fisiológicos y patológicos de los andrógenos suprarrenales.
- Describir los mecanismos que regulan la secreción de glucocorticoides y hormonas sexuales suprarrenales.
- Enumerar las acciones de la aldosterona y describir los mecanismos que regulan su secreción.
- Describir las características principales de las enfermedades causadas por exceso o deficiencia de cada una de las hormonas de la glándula suprarrenal.

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal está compuesta por dos órganos endocrinos, uno alrededor del otro. Las secreciones principales del órgano interno, que corresponde a la **médula suprarrenal** (fig. 20-1) son las catecolaminas **adrenalina** (epinefrina), **noradrenalina** (norepinefrina) y **dopamina**; la **corteza suprarrenal**, colocada por fuera de la médula, secreta hormonas esteroides.

La médula suprarrenal en realidad es un ganglio simpático en el que las neuronas posganglionares perdieron sus axones y se transformaron en células secretoras. Éstas generan secreciones cuando son estimuladas por las fibras nerviosas preganglionares que llegan a la glándula en los nervios esplácnicos. Las hormonas de la médula suprarrenal actúan para preparar al cuerpo principalmente para superar situaciones de urgencia que son las llamadas respuestas de "lucha o huida".

La corteza suprarrenal secreta **glucocorticoides**, esteroides con efectos amplios en el metabolismo de carbohidratos y proteínas; y un **mineralocorticoide** esencial para conservar el equilibrio de sodio y el volumen del líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*). También es el sitio secundario de síntesis de **andrógenos** y secreta hormonas sexuales como la testosterona, que actúa en la función reproductora. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides son necesarios para la vida.

La secreción corticosuprarrenal se controla de modo primordial por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), producida por la adenohipófisis, pero la secreción del mineralocorticoide también está sujeta a control independiente, por factores circulantes; de los cuales, el más importante es la **angiotensina II**, péptido formado en la corriente sanguínea por la acción de la **renina**.

MORFOLOGÍA DE LAS SUPRARRENALES

La médula suprarrenal, la cual comprende 28% de la masa de la glándula, está compuesta de cordones entrelazados de células con gránulos en su interior, densamente inervadas, dispuestas a lo largo de los senos venosos. Con base en su morfología, es posible diferenciar dos tipos: una célula secretora de adrenalina con gránulos de mayor tamaño y menos densos, y otra secretora de noradrenalina que tiene gránulos de menor tamaño, muy densos y que no llenan las vesículas en las cuales están contenidas.

En los seres humanos, 90% de las células secreta adrenalina y 10% noradrenalina. Se desconoce el tipo de célula que libera dopamina. Cerca de los ganglios simpáticos torácicos y abdominales se identifican **paraganglios**, grupos pequeños de células similares a los de la médula suprarrenal (fig. 20-1).

En mamíferos adultos, la corteza suprarrenal está dividida en tres zonas (fig. 20-2). La más externa es la **zona glomerular**, compuesta por células arracimadas, que se continúan con las columnas celulares que forman la **zona fascicular**. Tales columnas mencionadas están separadas por senos venosos. La porción interna de la zona fascicular se fusiona con la **zona reticulada**; en ésta, las columnas se entremezclan a manera de retículo o red. La zona glomerular comprende 15% de la masa de la suprarrenal; la fascicular 50%, y la reticulada 7%. Las células de la corteza renal contienen abundante lípido, en particular en la porción externa de la zona fascicular. Las tres zonas corticales secretan **corticoesterona**, pero el mecanismo enzimático activo de la biosíntesis de la aldosterona se limita a la zona glomerular, en tanto en las dos zonas internas se localizan los mecanismos enzimáticos para la síntesis de cortisol y hormonas sexuales. Además, en el interior de las dos zonas internas se produce subespecialización en la que, de manera predominante la zona fasciculada secreta glucocorticoides y la zona reticulada, hormonas sexuales.

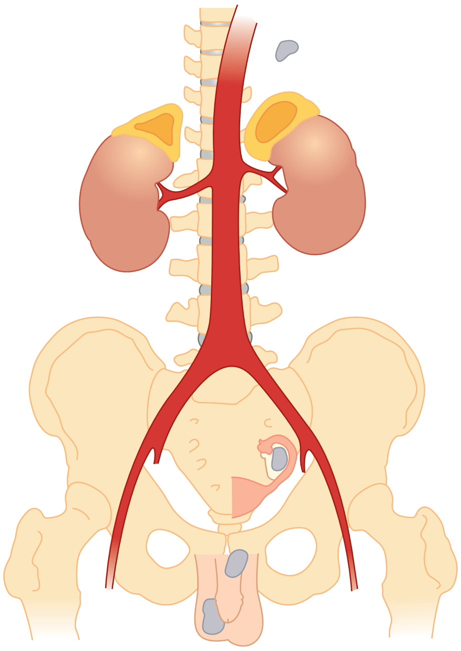


FIGURA 20-1 Glándulas suprarrenales del ser humano. Se muestra el tejido corticosuprarrenal en amarillo, la médula en naranja. Las suprarrenales están situadas en el polo superior de cada riñón; también se indican los sitios extrasuparrenales (gris) donde se detecta a veces tejido cortical y medular. (Con autorización de Williams RH: *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Williams RH (editor): Saunders, 1968.)

La sangre arterial llega a las suprarrenales de muchas ramas finas de las arterias frénicas y renales, así como de la aorta. La sangre proveniente de un plexo en la cápsula, transcurre por la corteza hasta los sinusoides de la médula suprarrenal; esta última recibe sangre de unas cuantas arteriolas que le llegan de modo directo desde la cápsula. En muchas especies, incluidos los seres humanos, la sangre proveniente de la médula desemboca en una vena suprarrenal central. La corriente sanguínea de las suprarrenales es grande, igual a lo observado en casi todas las glándulas endocrinas.

En la vida fetal, las suprarrenales del ser humano son grandes y están bajo el control de la hipófisis, pero las tres zonas de la corteza permanente comprenden sólo 20% de la glándula. El 80% restante lo compone la gran **corteza suprarrenal del feto**; dicha corteza, hacia la fecha del nacimiento, muestra degeneración rápida. Una función principal de la suprarrenal fetal es la síntesis y la secreción de conjugados de sulfato y andrógenos, que son transformados en la placenta en estrógenos (cap. 22). En los animales de laboratorio, no existe estructura alguna similar a la suprarrenal del feto humano.

Una función importante de la zona glomerular, además de la síntesis de aldosterona, es la formación de nuevas células corticales. La médula de la glándula no se regenera, pero cuando se extirpan las dos zonas internas de la corteza, se regeneran las zonas fascicular y reticulada nuevas a partir de células glomerulares adosadas a la cápsula. Algunos remanentes capsulares regeneran grandes segmentos de tejido corticosuprarrenal. Inmediatamente después de la hipofisectomía, las zonas fascicular y reticulada comienzan a atrofiarse, en tanto no se modifica la glomerular, porque en ésta actúa la angiotensina II. La propiedad de secretar aldosterona y conservar sodio es normal durante un tiempo después de la hipofisectomía, pero en el hipopituitarismo de larga evolución, puede surgir deficiencia de aldosterona, al parecer por ausencia de un factor hipofisiario que conserva la reactividad de la zona glomerular. Las inyecciones de hormona adrenocorticotrópica y los estímulos que activan la secreción endógena de esta hormona causan hipertrofia de las zonas fascicular y reticulada, pero en realidad disminuyen el volumen de la zona glomerular, en vez de aumentarlo.

Las células de la corteza suprarrenal contienen grandes cantidades de retículo endoplásmico liso, que interviene en la esteroidogénesis. Otras fases de la biosíntesis de esteroides ocurren en la mitocondria. La estructura de las células esteroidógenas es muy semejante en todo el cuerpo. Las características típicas de éstas se incluyen en la figura 20-3.

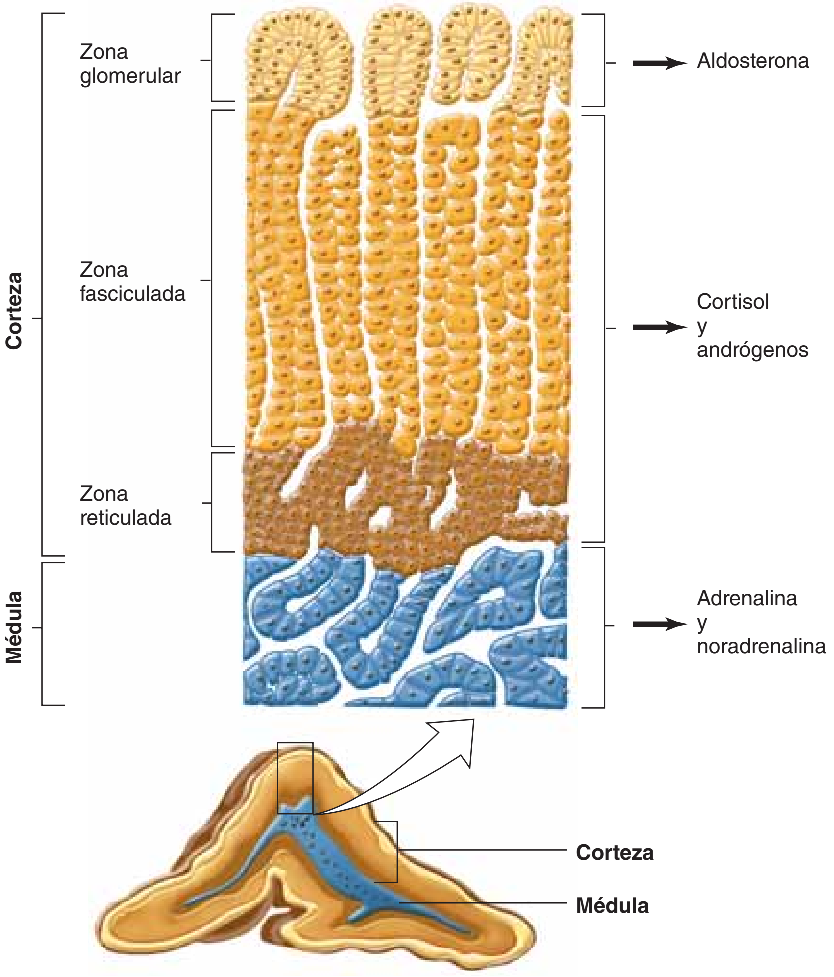


FIGURA 20-2 Corte por la glándula suprarrenal, en el cual se observan la médula y las zonas de la corteza y las hormonas que secretan. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

MÉDULA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS HORMONAS MEDULARES

CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal sintetiza noradrenalina, adrenalina y cantidades pequeñas de dopamina. Gatos y otras especies generan más bien noradrenalina, pero en perros y seres humanos, gran parte de la producción de catecolaminas en la vena suprarrenal corresponde a la adrenalina. La noradrenalina también llega a la circulación desde terminaciones nerviosas noradrenérgicas.

En el capítulo 7, se exponen las estructuras de la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina y las vías de su biosíntesis y metabolismo. La primera hormona se forma por hidroxilación y descarboxilación de la tirosina y la segunda hormona por metilación de la primera (noradrenalina). La feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), la enzima que cataliza la formación de adrenalina a partir de la noradrenalina, se halla en cantidades importantes sólo en el cerebro y la médula suprarrenal. La actividad de tal enzima, presente en esta última estructura, es inducida por los glucocorticoides. Se necesitan cantidades relativamente grandes de estos últimos, pero su concentración es alta en la sangre que drena de la corteza a la médula. Luego de la hipofisectomía, la concentración de glucocorticoides en esa sangre disminuye y también lo hace la síntesis de adrenalina. Además, al parecer los glucocorticoides son necesarios para el desarrollo normal de la médula suprarrenal; en la deficiencia de hidroxilasa 21β, la secreción de glucocorticoides disminuye durante la vida fetal y la médula suprarrenal muestra displasia; si dicha deficiencia no se corrige, las concentraciones de catecolaminas circulantes son bajas luego del nacimiento.

En plasma, casi 95% de la dopamina y 70% de la noradrenalina y la adrenalina están conjugadas con sulfato; los productos resultantes son inactivos y no se ha identificado su función. En seres humanos en decúbito, la concentración plasmática normal de la noradrenalina libre se acerca a 300 pg/ml (1.8 nmol/L). En el sujeto de pie, dicho valor aumenta 50 a 100% (fig. 20-4). Después de extirpar las suprarrenales, casi nunca cambian las concentraciones de noradrenalina plasmática, pero se reducen casi a cero las de adrenalina libre, las cuales en circunstancias normales son de casi 30 pg/ml (0.16 nmol/L). La adrenalina presente en tejidos diferentes de la médula suprarrenal y el cerebro, en su mayor parte se ha absorbido de la corriente sanguínea y no se ha sintetizado *in situ*. Como aspecto interesante, en la sangre reaparecen las concentraciones pequeñas de adrenalina después de algún tiempo de practicada la suprarrenalectomía bilateral y dichas concentraciones son reguladas de manera semejante a como ocurre con la hormona secretada por la médula suprarrenal. Tales cantidades quizá provengan de células como las adrenérgicas cardiacas intrínsecas (ICA) (cap. 13), pero se desconoce su origen exacto.

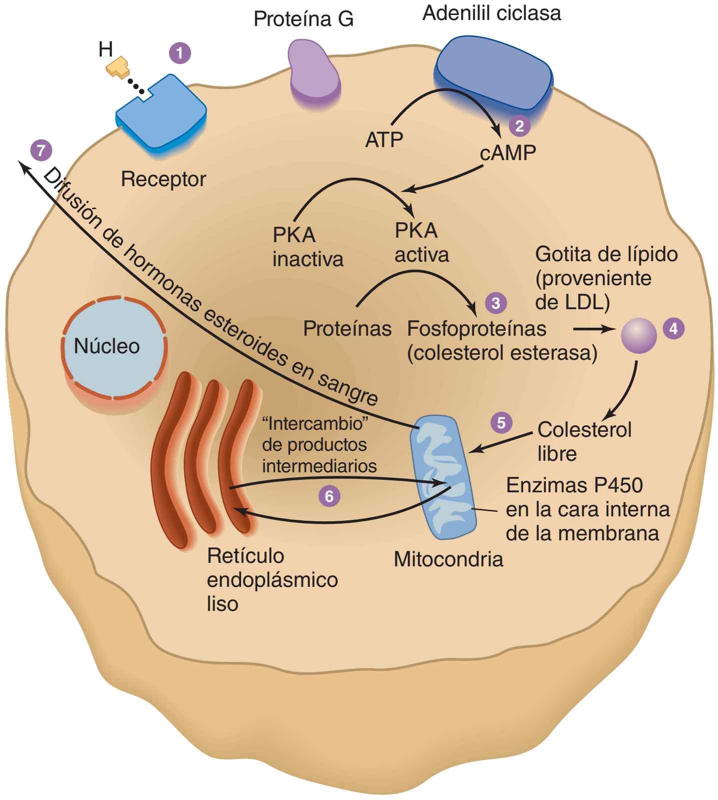

Proteína G
Adenilil ciclasa
H
1
Receptor
ATP
2
cAMP
7
Difusión de hormonas esteroides en sangre
PKA inactiva
PKA activa
Gotita de lípido (proveniente de LDL)
3
Proteínas
Fosfoproteínas (colesterol esterasa)
4
Núcleo
5
Colesterol libre
"Intercambio" de productos intermediarios
6
Enzimas P450 en la cara interna de la membrana
Retículo endoplásmico liso
Mitocondria

FIGURA 20-3 Esquema de las estructuras de células esteroidógenas y las vías intracelulares de la síntesis de esteroides. PKA, proteína cinasa A; LDL, lipoproteína de baja densidad; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

Las concentraciones plasmáticas de dopamina normalmente son muy bajas, en el orden de 0.13 nmol/L. Según se piensa, gran parte de la dopamina plasmática proviene de los ganglios noradrenérgicos simpáticos. Las catecolaminas tienen una vida media de alrededor de 2 min en la circulación; en su mayor parte son metoxiladas y luego oxidadas hasta la forma de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanillilmandélico) (VMA) (cap. 7). De las catecolaminas secretadas casi 50% aparece en la orina en la forma de metanefrina y normetanefrina libres o conjugadas y 35% en la forma de ácido vanillilmandélico. Sólo se excretan cantidades pequeñas de noradrenalina y adrenalina libres. En seres humanos normales, se excretan al día, en promedio, 30 µg de noradrenalina, 6 µg de adrenalina y 700 µg de VMA.

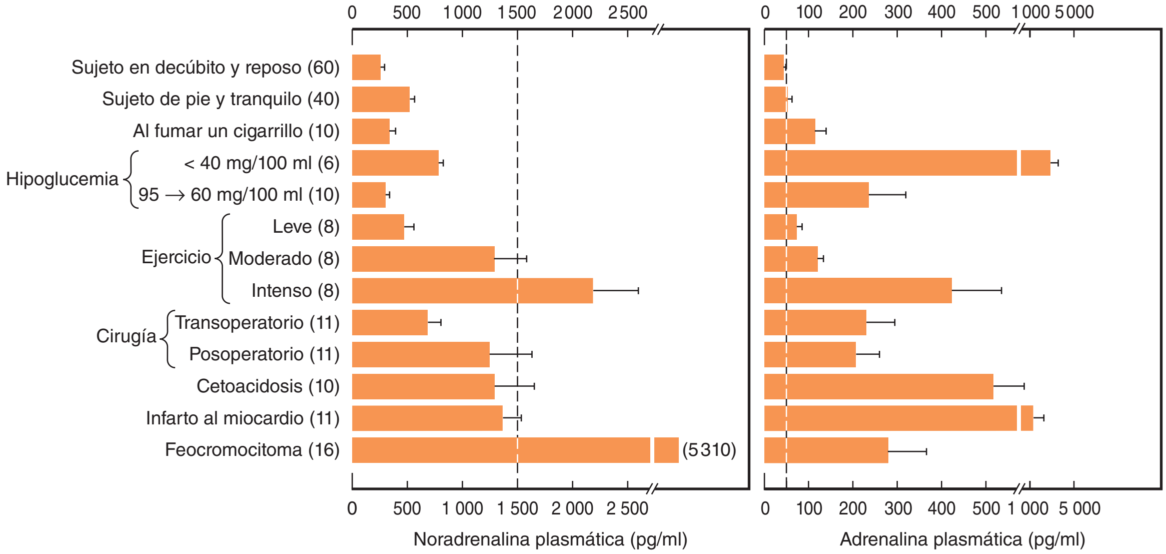


FIGURA 20-4 Concentraciones de noradrenalina y adrenalina en sangre venosa de seres humanos en diversos estados fisiológicos y patológicos. Las escalas horizontales son diferentes. Los números a la izquierda dentro de paréntesis son los de sujetos estudiados. En cada caso, la línea vertical de guiones identifica la concentración plasmática "límite" en que se observan cambios fisiológicos detectables. (Modificada con autorización de Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. N Engl J Med 1980;303;436.)

OTRAS SUSTANCIAS SECRETADAS POR LA MÉDULA SUPRARRENAL

En la médula mencionada, la noradrenalina y la adrenalina se almacenan en gránulos con trifosfato de adenosina (ATP) que también contienen cromogranina A (cap. 7). La secreción se inicia por la acetilcolina liberada de las neuronas preganglionares que inervan las células secretoras. Dicha catecolamina activa los conductos catiónicos y permite que el calcio penetre en las células desde el líquido extracelular (ECF) y active la exocitosis de los gránulos. Por medio de ese mecanismo son liberados juntos en la sangre, catecolaminas, trifosfato de adenosina y proteínas de los gránulos.

Las células que contienen adrenalina en la médula suprarrenal también poseen y secretan péptidos opioides (véase el cap. 7). Su molécula precursora es la preproencefalina. Gran parte de la metencefalina circulante se origina en la médula suprarrenal. Los péptidos opioides circulantes no cruzan la barrera hematoencefálica.

La adrenomedulina, un polipéptido vasopresor presente en la médula suprarrenal, se describe en el capítulo 32.

EFECTOS DE LA ADRENALINA Y LA NORADRENALINA

Estas dos catecolaminas, además de simular los efectos de la descarga de nervios noradrenérgicos, actúan en el metabolismo con efectos que incluyen glucogenólisis en hígado y músculo estriado, movilización de ácidos grasos libres (FFA); aumento de la concentración de lactato plasmático y estimulación del metabolismo. Sus efectos se desencadenan por acciones en dos clases de receptores que son los adrenérgicos α y β. Los primeros se subdividen en dos grupos, α_1, α_2 y los segundos, en β_1, β_2 y β_3, como se señaló en el capítulo 7. Se han identificado tres subtipos de los receptores α_1 y un número igual de subtipos de los receptores α_2 (cuadro 7-2).

La noradrenalina y la adrenalina intensifican la fuerza y la tasa de contracción del corazón aislado; tales respuestas son mediadas por los receptores β_1. Las dos catecolaminas también incrementan la excitabilidad del miocardio y originan extrasístoles y en ocasiones, arritmias más graves. La noradrenalina produce vasoconstricción de casi todos los órganos (tal vez de todos) al actuar en los receptores α_1, pero la adrenalina dilata los vasos en el músculo estriado y en el hígado, por medio de los receptores β_2; tal situación suele "rebasar" la vasoconstricción producida en otras zonas por la adrenalina y de ese modo, disminuye la resistencia periférica total. Cuando se administra noradrenalina en venoclisis lenta a los animales o a seres humanos normales, aumentan las presiones sistólica y diastólica. La **hipertensión** estimula los barorreptores carotídeos y aórticos y da lugar a bradicardia refleja que supera el efecto cardioacelerador directo de la noradrenalina. Como consecuencia, disminuye el gasto cardiaco por minuto. La adrenalina ensancha la presión diferencial, pero dado que la estimulación de barorreceptores no basta para disminuir el efecto directo de la hormona en el corazón, se acelera el latido y aumenta el gasto cardiaco. Los cambios mencionados se resumen en la figura 20-5.

Las dos catecolaminas mencionadas agudizan el estado de alerta (cap. 14). Ambas tienen igual potencia en este sentido, si bien en seres humanos la adrenalina suele desencadenar ansiedad y miedo más intensos.

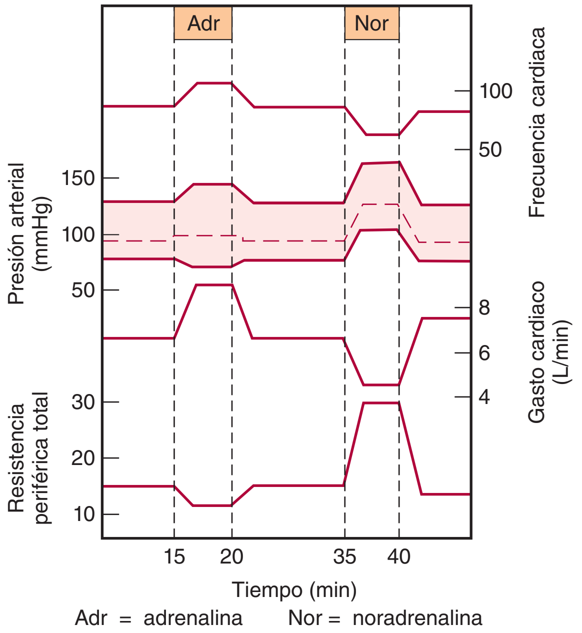


FIGURA 20-5 **Cambios circulatorios producidos en seres humanos con goteo intravenoso lento de adrenalina y noradrenalina.**

Las catecolaminas llevan a cabo acciones diferentes las cuales modifican la glucosa sanguínea; la adrenalina y la noradrenalina causan glucogenólisis y dicho efecto lo logran a través de los receptores adrenérgicos β que incrementan el valor de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), con activación de la fosforilasa y también por intervención de receptores adrenérgicos α que elevan la cifra de calcio intracelular (cap. 7). Además, las catecolaminas incrementan la secreción de insulina y de glucagon, por medio de mecanismos adrenérgicos β e inhiben la secreción de ambas hormonas por procesos adrenérgicos α.

Asimismo, la noradrenalina y la adrenalina elevan el metabolismo, situación independiente del hígado, y generan aumento tardío de menor magnitud, que es eliminado por hepatectomía y que coincide con el incremento en la concentración de lactato en sangre. El aumento inicial del metabolismo tal vez prevenga la vasoconstricción cutánea que aminora la pérdida calórica y propicia la elevación de la temperatura corporal, una mayor actividad muscular o ambos factores. El segundo incremento quizá proviene de la oxidación del lactato en hígado. Los ratones que no pueden sintetizar noradrenalina ni adrenalina por bloqueo del gen de dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío pero como dato sorprendente, aumenta su metabolismo basal. Se desconoce el origen de tal incremento.

La adrenalina y la noradrenalina inyectadas hacen que al inicio se eleve la concentración de potasio plasmático porque el hígado libera dicho ion y después hay una disminución duradera en la potasemia debido a que aumenta la penetración del ion en el músculo estriado, situación mediada por receptores adrenérgicos β_2. Algunos datos sugieren que el efecto anterior se antagoniza por la activación de los receptores α.

Los incrementos en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina necesarios para causar los efectos mencionados se han estudiado por medio de la infusión intravenosa de catecolaminas en seres humanos en reposo. En general, la cifra límite o umbral para la aparición de los efectos cardiovascular y metabólico de la noradrenalina es de casi 1 500 pg/ml, es decir, unas cinco veces más la cantidad de reposo (fig. 20-4).

Por otra parte, la adrenalina causa taquicardia cuando la concentración plasmática es de 50 pg/ml, en promedio, unas dos veces la cifra de reposo. El valor umbral para el incremento de la presión sistólica y la lipólisis es de casi 75 pg/ml; la que corresponde a la hiperglucemia, aumento del lactato plasmático, y reducción de la presión diastólica es de 150 pg/ml, en promedio, y la que se observaría en casos de disminución de la secreción de insulina mediada por α es de casi 400 pg/ml. La concentración plasmática de la adrenalina suele rebasar dichos valores límite. Por otro lado, la noradrenalina plasmática rara vez excede la cifra límite o umbral para que surjan sus efectos cardiovasculares y metabólicos, y gran parte de ellos provienen de la liberación local desde neuronas simpáticas posganglionares. Muchos tumores de la médula suprarrenal (**feocromocitomas**) secretan noradrenalina, adrenalina o ambas, y ocasionan hipertensión sostenida. Sin embargo, 15% de los tumores secretores de adrenalina la liberan de manera episódica y causan crisis intermitentes de palpitaciones, cefalea, glucosuria e hipertensión sistólica extrema, síntomas que también son producidos por la inyección intravenosa de una gran dosis de adrenalina.

EFECTOS DE LA DOPAMINA

Se desconoce la función de la dopamina en la circulación. Sin embargo, cuando ésta se inyecta, causa vasodilatación renal, tal vez al actuar en un receptor dopaminérgico específico. También produce vasodilatación en el mesenterio. En otras zonas, ocasiona vasoconstricción, posiblemente por la liberación de noradrenalina; ejerce un efecto inotrópico positivo en el corazón al actuar en los receptores adrenérgicos β_1. El efecto neto de dosis moderadas de dopamina es el aumento de la presión sistólica, si bien la diastólica no cambia. La dopamina, a causa de las actividades mencionadas, es útil en el tratamiento de los choques traumático y cardiógeno (cap. 32).

La dopamina es sintetizada en la corteza renal; causa natriuresis y puede ejercer dicho efecto por inhibición de la ATPasa de sodio y potasio de los riñones.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

CONTROL NERVIOSO

Algunos fármacos actúan de modo directo en la médula suprarrenal, pero estímulos fisiológicos modifican la secreción de ésta, a través de la intervención del sistema nervioso. La secreción de catecolaminas es baja en estado basal, pero la de adrenalina y en menor extensión, la de noradrenalina, disminuyen aún más, incluso durante el sueño. El incremento de la secreción de la médula suprarrenal es parte de la descarga simpática difusa surgida en situaciones de urgencia, que Cannon llamó "la función de suma urgencia del sistema simpático suprarrenal". En el capítulo 13, se describen las formas en que dicha descarga prepara al individuo para la lucha o huida, y en la figura 20-4 se incluyen los incrementos de las catecolaminas plasmáticas en diversas circunstancias.

Es probable que los efectos metabólicos de las catecolaminas circulantes sean importantes, en particular en algunas situaciones. Un ejemplo de ello sería la acción termógena de tales sustancias en animales expuestos al frío, y también el efecto glucogenolítico para combatir la hipoglucemia (cap. 24).

SECRECIÓN SELECTIVA

Al aumentar la secreción de la médula suprarrenal, casi nunca se modifica la razón noradrenalina/adrenalina en la sangre venosa que sale de la glándula. Sin embargo, la secreción de la primera tiende a aumentar de modo selectivo en el estrés emocional al que esté acostumbrada la persona, en tanto la secreción de adrenalina se incrementa de manera selectiva en situaciones en las cuales la persona desconoce el desenlace.

CORTEZA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Las hormonas de la corteza suprarrenal son derivados del colesterol; a semejanza de este último, de los ácidos biliares de la vitamina D y de los esteroides ováricos y testiculares, contienen el **núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno** (fig. 20-6). Los esteroides gonadales y

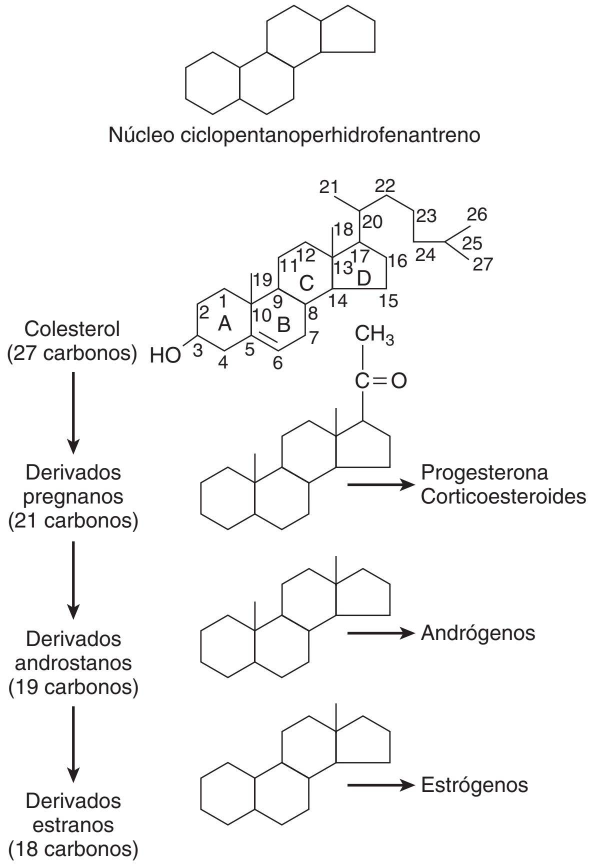


FIGURA 20-6 Estructura básica de esteroides corticosuprarrenales y gonadales. Las letras en la fórmula del colesterol identifican sus cuatro anillos fundamentales y los números corresponden a las posiciones de los mismos en la molécula. Como se observa, los grupos metil de los ángulos (posiciones 18 y 19) suelen ser señalados simplemente por líneas rectas.

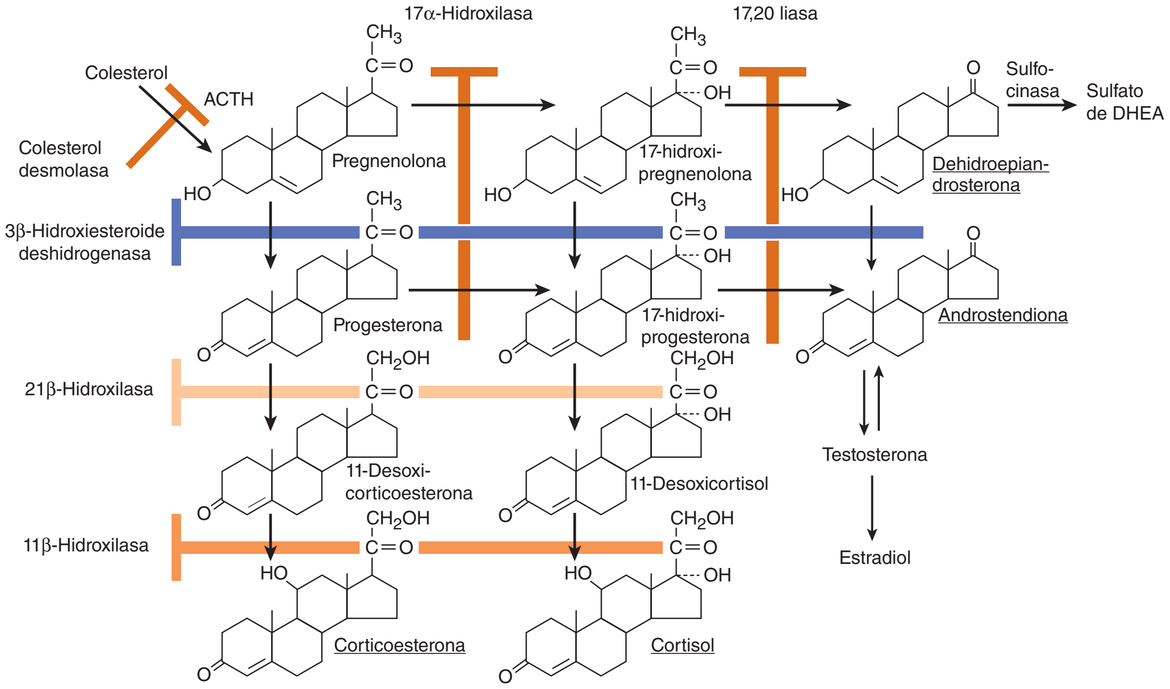


FIGURA 20-7 Esquema general de la biosíntesis hormonal en las zonas fascicular y reticulada de la corteza suprarrenal. Están subrayados los principales productos secretores. En la izquierda y en la zona superior del esquema, se incluyen las enzimas para las reacciones. Si existe deficiencia de una enzima particular, se bloquea la producción de la hormona en los puntos indicados por las barras de color más claro.

corticosuprarrenales son de tres tipos: los esteroides C_{21}, que tienen una cadena lateral de dos carbonos en posición 17; los esteroides C_{19} poseedores de un grupo ceto o hidroxilo en posición 17, y los esteroides C_{18}, que además del grupo 17-ceto o hidroxilo, no presentan un grupo metilo angular fijado a la posición 10. La corteza suprarrenal secreta de manera predominante esteroides C_{21} y C_{19} y la mayor parte de estos últimos tiene un grupo ceto en posición 17, por lo cual han sido llamados **17-cetoesteroides**. Los esteroides C_{21}, poseedores de un grupo hidroxilo en posición 17 además de la cadena lateral, han sido denominados 17-hidroxicorticoides o 17-hidroxicorticoesteroides.

Los esteroides C_{19} muestran actividad androgénica. Los C_{21} se clasifican, con arreglo a la terminología de Selye, en mineralocorticoides o glucocorticoides. Todos los esteroides C_{21} secretados tienen actividad tanto mineralocorticoide como glucocorticoide por igual. En los **mineralocorticoides** los efectos que predominan son la excreción de sodio y potasio, y en los de los **glucocorticoides**, el metabolismo de la glucosa y las proteínas.

En otros textos pueden encontrarse los detalles de la nomenclatura y el isomerismo de esteroides. Sin embargo, es pertinente mencionar que Δ señala un doble enlace y que los grupos que están por arriba de cada uno de los anillos esteroides están indicados por β y una línea continua (–OH), en tanto los que se encuentran por debajo del plano, están marcados por α y una línea de guiones (- - -OH). Sobre tal base, los esteroides C_{21} secretados por las suprarrenales poseen una configuración Δ^4-3-ceto en el anillo A. En muchos de los esteroides suprarrenales naturales los grupos 17-hidroxi poseen la configuración α, en tanto los grupos 3-, 11-, y 21-hidroxi se hallan dentro de la configuración β. La configuración 18-aldehído en la aldosterona natural comprende la forma D pues la aldosterona L es fisiológicamente inactiva (*N. del T.*: la letra D equivale a la forma dextro y la letra L a la forma levo).

ESTEROIDES SECRETADOS

Se han aislado del tejido suprarrenal innumerables esteroides, pero los únicos liberados en cantidades fisiológicamente importantes son la **aldosterona** (un mineralocorticoide), el **cortisol** y la **corticoesterona** (glucocorticoides), así como los andrógenos **dehidroepiandrosterona** (**DHEA**) y **androstenediona**. Las estructuras de dichos esteroides se incluyen en las figuras 20-7 y 20-8. La **desoxicorticoesterona** es un mineralocorticoide secretado normalmente casi en las mismas cantidades que la aldosterona (cuadro 20-1), pero en comparación con ésta, sólo posee en promedio, 3% de su actividad mineralocorticoide. Por lo general, el efecto de aquélla en el metabolismo de minerales es insignificante, actividad que puede ser intensa en enfermedades en que aumenta su secreción. Muchos de los estrógenos no sintetizados en los ovarios, son producidos en la circulación a partir de la androstenediona suprarrenal. Prácticamente toda la dehidroepiandrosterona es secretada en forma conjugada con sulfato, si bien gran parte de los demás esteroides (quizá todos) se secreta en forma libre sin conjugar (Recuadro clínico 20-1).

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Desde los anfibios hasta los seres humanos, en todas las especies las principales hormonas esteroides C_{21} secretadas por el tejido corticosuprarrenal al parecer son aldosterona, cortisol y corticoesterona, aunque es variable la proporción entre cortisol/corticoesterona. Los pájaros, los ratones y las ratas secretan de forma casi exclusiva corti-

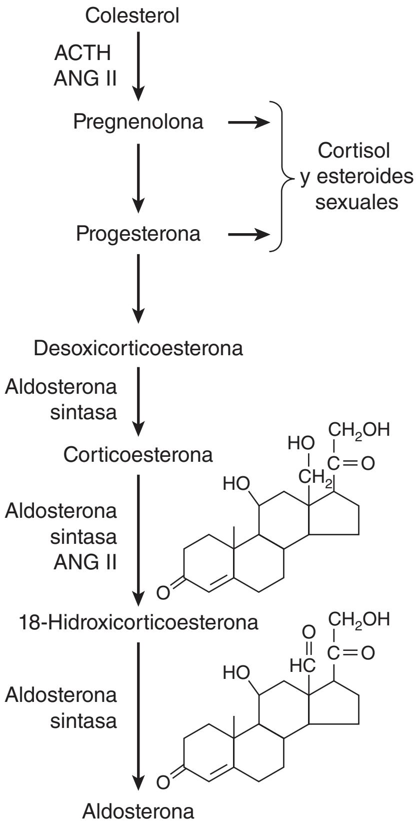


FIGURA 20-8 Síntesis hormonal en la zona glomerular. La zona mencionada no posee actividad de hidroxilasa 17α y sólo transforma la corticoesterona en aldosterona, porque es la única que contiene en circunstancias normales la aldosterona sintasa. ANG II, angiotensina II; ACTH, hormona adrenocorticotrópica.

coesterona; los perros generan, en promedio, cantidades iguales de los dos glucocorticoides, y gatos, ovejas, monos y seres humanos secretan de manera predominante cortisol. En los seres humanos la proporción entre cortisol y corticoesterona secretada es de casi 7:1.

RECUADRO CLÍNICO 20-1

Esteroides sintéticos

Como se observa con otros compuestos naturales, la actividad de los corticoesteroides suprarrenales se intensifica por medio de modificaciones en su estructura. Se dispone de productos sintéticos en los que es mucho mayor la actividad de cortisol. Las potencias glucocorticoide y mineralocorticoide relativas de los corticoides naturales se comparan con las de los compuestos sintéticos como fluorocortisol 9α, prednisolona y dexametasona, y se señalan en el **cuadro 20-2**. La potencia de la dexametasona proviene de su gran afinidad por receptores de glucocorticoides y su vida media larga. La prednisolona también tiene una vida prolongada.

BIOSÍNTESIS DE ESTEROIDES

En el organismo, las vías principales de síntesis de las hormonas corticosuprarrenales naturales se resumen en las figuras 20-7 y 20-8. El colesterol es el precursor de todos los esteroides; parte de dicho alcohol se sintetiza a partir del acetato, pero mucho de él se capta de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación; los receptores de estas últimas abundan, en especial en las células de la corteza renal. El colesterol se esterifica y almacena en gotitas lípidas. La **hidrolasa del éster de colesterol** cataliza la formación de colesterol libre en las gotitas de lípido (fig. 20-9). El colesterol se transporta a las mitocondrias por una proteína portadora de esteroles; en ese sitio, se transforma en pregnenolona en una reacción catalizada por una enzima conocida como **colesterol desmolasa** o **enzima de separación de la cadena lateral**; esta enzima, a semejanza de muchas que intervienen en la biosíntesis de esteroides, es miembro de la superfamilia del citocromo P450 y también se le conoce como **P450scc** o **CYP11A1**. Por conveniencia, en el cuadro 20-3 se incluyen nombres de las enzimas que intervienen en la biosíntesis de esteroides corticosuprarrenales.

La pregnenolona se desplaza al retículo endoplásmico liso, en el que parte de la misma es deshidrogenada para formar progesterona en una reacción catalizada por **hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa**. Esta enzima tiene un peso molecular de 46 000 y no es un citocromo P450. En el retículo endoplásmico liso, también cataliza la conversión de hidroxipregnenolona 17α a hidroxiprogesterona 17α y de dehidroepiandrosterona en androstenediona (fig. 22-7). La hidroxipregnenolona 17α y la hidroxiprogesterona 17α se forman a partir de la pregnenolona y la progesterona, respectivamente (fig. 20-7), por acción de la **hidroxilasa 17α**; se trata de otra enzima de

CUADRO 20-1 Principales hormonas de la corteza suprarrenal en seres humanos adultos[a]

Nombre	Sinónimos	Concentración plasmática promedio (formas libre y unida)[a] (μg/100 ml)	Cantidad promedio secretada (mg/24 h)
Cortisol	Compuesto F, hidrocortisona	13.9	10
Corticoesterona	Compuesto B	0.4	3
Aldosterona		0.0006	0.15
Desoxicorticoesterona	DOC	0.0006	0.20
Sulfato de dehidroepiandrosterona	DHEAS	175.0	20

[a] Todos los valores de las concentraciones plasmáticas (excepto los del sulfato de dehidroepiandrosterona) corresponden a mediciones matinales con el sujeto en ayuno, después de haber estado en decúbito toda la noche.

CUADRO 20-2 Potencias relativas de corticoesteroides, en comparación con el cortisol[a]

Corticoesteroide	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide
Cortisol	1.0	1.0
Corticoesterona	0.3	15
Aldosterona	0.3	3 000
Desoxicorticoesterona	0.2	100
Cortisona	0.7	0.8
Prednisolona	4	0.8
Fluorocortisona 9α	10	125
Dexametasona	25	–0

[a] Las cifras son aproximaciones basadas en el depósito de glucógeno en el hígado o mediciones antiinflamatorias de la actividad de glucocorticoides y un efecto en sodio y potasio de orina, así como conservación de la actividad mineralocorticoides en animales sin suprarrenales. Los últimos tres corticoesteroides del cuadro son compuestos sintéticos que no aparecen de manera natural.

P450 mitocondrial y también se conoce como **P450c17** o **CYP17**. En otra parte de la misma enzima, se localiza la actividad de **liasa 17,20** la cual que rompe el enlace 17,20 y convierte la pregnenolona 17α y la progesterona 17α en los esteroides C_{19}, dehidroepiandrosterona y androstenediona.

La hidroxilación de la progesterona hasta la forma de 11-desoxicorticoesterona y la de hidroxiprogesterona 17α hasta formar 11-desoxicortisol ocurre en el retículo endoplásmico liso. Tales reacciones se catalizan por la hidroxilasa 21β, una enzima del citocromo P450, conocida también como **P450c21** o **CYP21A2**.

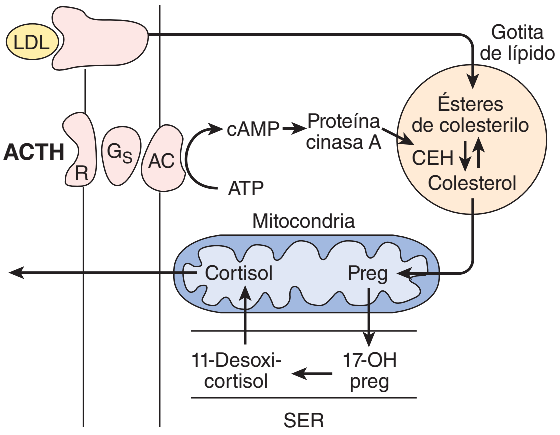


FIGURA 20-9 Mecanismo de acción de la ACTH en células que secretan cortisol en las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Cuando se une la ACTH a su receptor (R) se activa la adenilil ciclasa (AC) por medio de las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (Gs). El incremento resultante en el nivel de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) activa la proteína cinasa A y esta cinasa fosforila la éster colesteril hidrolasa (CEH) e intensifica su actividad. Como consecuencia, se forma mayor cantidad de colesterol libre y éste es transformado en pregnenolona (Preg). En las fases siguientes de la biosíntesis de esteroides, se "intercambian" productos entre la mitocondria y el retículo endoplásmico liso (SER). También se sintetiza y secreta corticoesterona. LDL, lipoproteínas de baja densidad; 17-OH-preg, 17-OH pregnenolona.

La 11-desoxicorticoesterona y el 11-desoxicortisol retornan a la mitocondria, donde son 11-hidroxilados para formar corticoesterona y cortisol; ambas reacciones se producen en la zonas fascicular y reticulada, y se catalizan por la hidroxilasa 11β, enzima del citocromo P450 conocida también como **P450c11** o **CYP11B1**.

La zona glomerular no posee hidroxilasa 11β, pero sí tiene otra muy similar llamada **aldosterona sintasa**; es una enzima del citocromo P450, que muestra una conformación 95% idéntica a la de la hidroxilasa 11β y es conocida como **P450c11AS** o **CYP11B2**. Los genes que codifican CYP11B1 y CYP11B2 se encuentran en el cromosoma 8. Sin embargo, la aldosterona sintasa normalmente se ubica sólo en la zona glomerular y ésta tampoco posee hidroxilasa 17α; por tal razón, dicha zona sintetiza aldosterona, pero no cortisol ni hormonas sexuales.

Aún más, en el interior de las dos zonas internas se produce una subespecialización. La zona fascicular tiene mayor actividad de hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa, en comparación con la zona reticulada, y esta última posee un número mayor de los cofactores necesarios para la expresión de la actividad de 17,20-liasa de la hidroxilasa 17α. Como consecuencia, la zona fascicular produce más cortisol y corticoesterona y la reticulada más andrógenos. Gran parte de la dehidroepiandrosterona formada se convierte en su derivado sulfatado (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*), por acción de la **sulfocinasa suprarrenal**, enzima hallada en la zona reticulada.

ACCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA (ACTH)

La ACTH se une a receptores de gran afinidad en la membrana plasmática de las células de la corteza renal; esto activa la adenilil ciclasa por medio de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s). Las reacciones resultantes (fig. 20-9) causan un aumento rápido de la formación de pregnenolona y sus derivados, y estos últimos son secretados. En lapsos largos, la hormona adrenocorticotrópica incrementa la síntesis de las enzimas de P450 que intervienen en la formación de glucocorticoides.

ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se une a receptores AT_1 (cap. 38) en la zona glomerular, y a través de la proteína G activa a la fosfolipasa C. El incremento resultante en la proteína cinasa C estimula la conversión del colesterol en pregnenolona (fig. 20-8) y facilita la acción de la aldosterona sintasa, con lo que aumenta la secreción de esta última hormona.

DEFICIENCIAS DE ENZIMAS

Es posible prever con base en los datos de las figuras 20-7 y 20-8, las consecuencias de inhibir cualquiera de los sistemas enzimáticos que intervienen en la biosíntesis de esteroides. Las anomalías congénitas en las enzimas causan secreción deficiente de cortisol y el síndrome de **hiperplasia suprarrenal congénita**. La hiperplasia proviene del incremento de la secreción de ACTH. La deficiencia de colesterol desmolasa es letal en el feto, porque impide que la placenta elabore la progesterona necesaria para la continuación del embarazo. Una causa de hiperplasia suprarrenal congénita grave en los recién nacidos

CUADRO 20-3 Nomenclatura de enzimas esteroidógenas suprarrenales y su situación en las células suprarrenales

Nombre común	P450	CYP	Sitio
Colesterol desmolasa; enzima de separación de la cadena lateral	P450scc	CYP11A1	Mitocondria
3β Hidroxiesteroide deshidrogenasa	. . .	. . .	SER
7α hidroxilasa, 17,20-liasa	P450c17	CYP17	Mitocondria
21β Hidroxilasa	P450c21	CYP21A2	SER
11β Hidroxilasa	P450c11	CYP11B1	Mitocondria
Aldosterona sintasa	P450c11AS	CYP11B2	Mitocondria

SER, retículo endoplásmico liso.

es la pérdida de la mutación funcional del gen de la **proteína reguladora aguda esteroidógena** (**StAR**); esta última es esencial en las suprarrenales y las gónadas, pero no en la placenta, para el desplazamiento normal del colesterol al interior de la mitocondria hasta llegar a su desmolasa, situada en el lado del espacio de la matriz en la membrana mitocondrial interna (véase cap. 16).

En caso de no haber tal desmolasa, se forman sólo cantidades pequeñas de esteroides. La estimulación de ACTH es intensa y al final se acumulan muchas gotitas lipoides en la suprarrenal; por tal razón, el trastorno se denomina **hiperplasia suprarrenal lipoide congénita**. En este caso, no se forman andrógenos; por lo que se desarrollan genitales femeninos, independientemente del género genético (cap. 22). En la deficiencia de hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa, otro trastorno inusual, aumenta la secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA), esteroide que es un andrógeno débil, que causa masculinización parcial en las mujeres con la enfermedad, pero no basta para producirla totalmente en los genitales de varones genéticos. En consecuencia, es frecuente que surja **hipospadias**, trastorno en que el orificio uretral queda en la cara inferior del pene y no en su extremo. En la deficiencia totalmente desarrollada de 17α hidroxilasa, un tercer trastorno poco común causado por la mutación del gen de **CYP17**, no se sintetizan hormonas sexuales y por ello los genitales externos son femeninos. Sin embargo, se encuentra intacta la vía que culmina en la aparición de corticoesterona y aldosterona, y las mayores concentraciones de 11-desoxicorticoesterona y otros mineralocorticoides dan lugar a hipertensión e hipopotasemia. Hay deficiencia de cortisol, pero se compensa de forma parcial por la actividad glucocorticoide de la corticoesterona.

A diferencia de las anomalías expuestas antes, es habitual la deficiencia de 21β hidroxilasa y comprende incluso 90% o más de los casos de deficiencia de la enzima. El gen que la codifica, se encuentra dentro del complejo génico del antígeno leucocítico humano (HLA), situado en el brazo corto del cromosoma 6 (cap. 3) y es uno de los más polimórficos del genoma humano. Surgen mutaciones en sitios diferentes del gen y como consecuencia las alteraciones surgidas van de leves a graves. Por lo regular, disminuye la producción de cortisol y aldosterona y por tanto, aumenta la secreción de ACTH y la producción de esteroides precursores; estos últimos se transforman en andrógenos y el resultado es la **virilización**. El cuadro clínico característico observado en mujeres no tratadas es el **síndrome genitosuprarrenal**. La masculinización quizá no sea muy notable hasta etapas ulteriores de la vida, y los casos de poca intensidad se detectan sólo por medio de estudios de laboratorio. En 75% de los pacientes, la deficiencia de aldosterona causa pérdida notable de sodio (**forma natriopénica** de la hiperplasia suprarrenal) y la hipovolemia resultante tal vez sea intensa.

En la deficiencia de 11β hidroxilasa, aparece virilización además de secreción excesiva de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticoesterona; el primero es un mineralocorticoide activo, razón por la cual las personas con dicho problema también manifiestan retención de sodio y agua y en 66% de los casos, hipertensión (**la modalidad hipertensiva** de la hiperplasia suprarrenal congénita).

La administración de glucocorticoides está indicada en todas las presentaciones virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita, porque "repone" la deficiencia de glucocorticoides e inhibe la secreción de la hormona adrenocorticotrópica; con esto, se aminora la secreción anómala de andrógenos y otros esteroides.

La expresión de las enzimas del citocromo P450 encargadas de la biosíntesis de hormonas esteroides, depende del **factor 1 de esteroides** (**SF-1**), un receptor nuclear huérfano. Si se realiza la ablación de *Ft2-F1,* el gen del factor 1 de esteroides, no se desarrollarán ni las gónadas ni las suprarrenales y aparecerán otras alteraciones a nivel de hipófisis e hipotálamo.

TRANSPORTE, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

UNIÓN CON GLUCOCORTICOIDES

En la circulación, el cortisol se une a una globulina α llamada **transcortina** o **globulina transportadora de corticoesteroide** (**CBG**). También se observa una concentración baja de unión a la albúmina. De manera similar, hay unión a la corticoesterona, aunque en menor grado. Como consecuencia, la vida media del cortisol en la circulación es más larga (60 a 90 min), en comparación con la de la corticoesterona (50 min). Desde el punto de vista fisiológico, los esteroides unidos son inactivos (cap. 16). Además, en la orina surge una cantidad relativamente reducida de cortisol y de corticoesterona libres; esto depende de la fijación a proteínas.

En la **figura 20-10** se resume el equilibrio entre el cortisol y su proteína transportadora y las consecuencias del transporte, en cuanto al aporte a los tejidos y la secreción de ACTH. El cortisol unido actúa como un reservorio circulante de la hormona, lo cual hace posible contar con cortisol libre para los tejidos. La relación es seme-

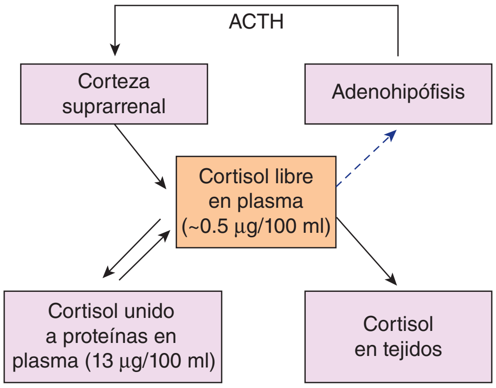

ACTH
Corteza suprarrenal
Adenohipófisis
Cortisol libre en plasma (~0.5 µg/100 ml)
Cortisol unido a proteínas en plasma (13 µg/100 ml)
Cortisol en tejidos

FIGURA 20-10 Interrelaciones de los colesteroles libre y unido. La flecha de guiones indica que el cortisol inhibe la secreción de ACTH. La concentración de cortisol libre es sólo una aproximación y en muchos estudios, se calcula al restar el cortisol unido a proteína del cortisol plasmático total.

jante a la que priva con la tiroxina (T_4) y su proteína transportadora (cap. 19). Con concentraciones normales de cortisol plasmático total (13.5 µg/100 ml o 375 nmol/L), en el plasma se detecta muy poco cortisol libre, pero se saturan los sitios de unión en la globulina transportadora de corticoesteroide cuando el cortisol plasmático total excede 20 µg/100 ml. Con concentraciones plasmáticas mayores, aumenta la unión a la albúmina, pero el incremento principal se localiza en la fracción no unida.

La globulina transportadora de corticoesteroides se sintetiza en el hígado y su producción se incrementa por acción de los estrógenos. Sus concentraciones se elevan en el embarazo y disminuyen en casos de cirrosis, nefrosis y mieloma múltiple. Al aumentar la concentración de esta globulina, hay mayor unión de cortisol y al principio se reduce el valor de dicha hormona libre, lo cual estimula la secreción de ACTH y se incrementa la secreción de cortisol hasta alcanzar un nuevo equilibrio en el cual aumenta el cortisol unido, pero el libre es normal. Surgen cambios en dirección opuesta si se reduce la concentración de globulina transportadora de corticoesteroide; por esto, las mujeres embarazadas muestran altos valores de cortisol plasmático total sin manifestaciones de exceso de glucocorticoides y por lo contrario, algunas personas con nefrosis tienen una concentración reducida del cortisol plasmático total sin presentar síntomas de deficiencia del glucocorticoide.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

El cortisol se metaboliza en el hígado, que constituye el sitio principal de catabolismo de glucocorticoides. Gran parte del cortisol es reducido a la forma de dihidrocortisol y después a tetrahidrocortisol, para ser conjugado con ácido glucurónico (fig. 20-11). El sistema de glucuronil transferasa encargado de tal conversión también cataliza la formación de los glucurónidos de bilirrubina (cap. 28), así como diversas hormonas y fármacos. Entre los sustratos mencionados, se establece inhibición competitiva por el sistema enzimático.

El hígado y otros tejidos contienen la enzima 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se conocen, como mínimo, dos formas de dicha enzima. El tipo 1 cataliza la conversión de cortisol en cortisona y la reacción inversa, aunque actúa fundamentalmente como reductasa, con formación de cortisol a partir de la corticoesterona. El tipo 2 cataliza casi de manera exclusiva la conversión unidireccional de cortisol en cortisona. Esta última es un glucocorticoide activo por-

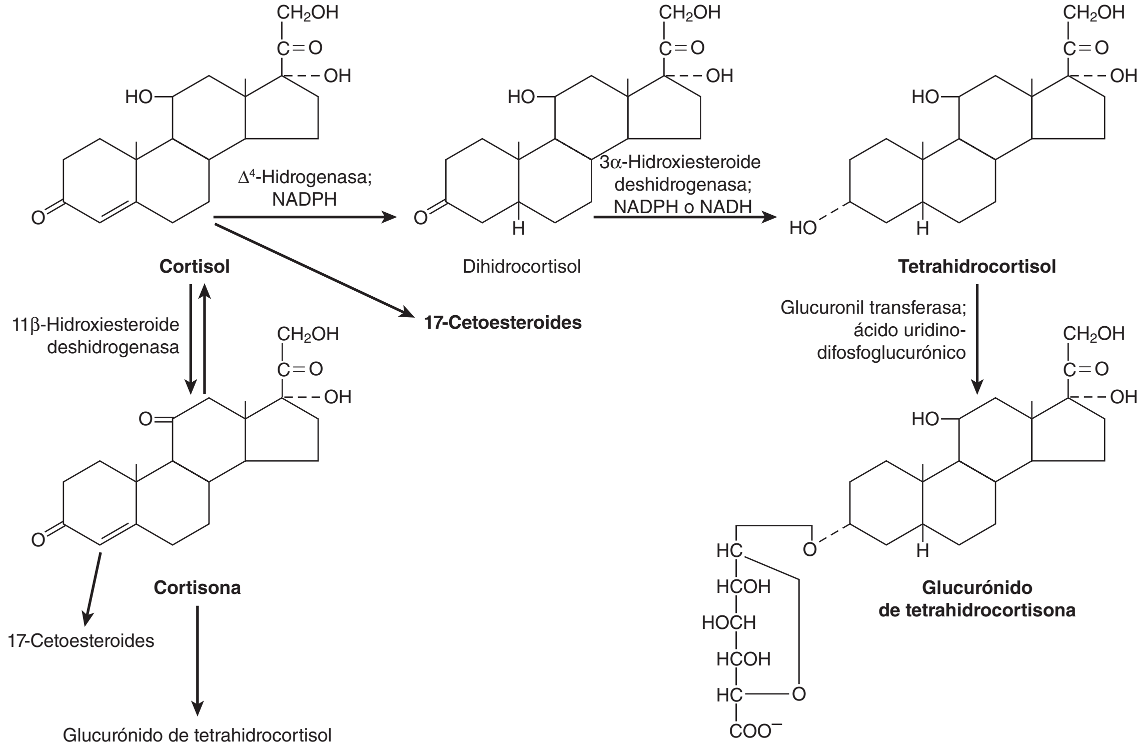

CH₂OH
C=O
OH
HO
O
Δ⁴-Hidrogenasa; NADPH
Cortisol
Dihidrocortisol
H
3α-Hidroxiesteroide deshidrogenasa; NADPH o NADH
Tetrahidrocortisol
17-Cetoesteroides
11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa
Glucuronil transferasa; ácido uridino-difosfoglucurónico
Cortisona
17-Cetoesteroides
Glucurónido de tetrahidrocortisol
HC
HCOH
HOCH
HCOH
HC
COO⁻
Glucurónido de tetrahidrocortisona

FIGURA 20-11 Esquema general del metabolismo del cortisol en el hígado. NADPH, forma reducida del fosfato dinucleótido de dihidronicotinamida adenina; NADH, dinucleótido de adenina y nicotinamida deshidrogenasa.

RECUADRO CLÍNICO 20-2

Variaciones en el metabolismo hepático

La rapidez con que el hígado inactiva glucocorticoides disminuye en caso de hepatopatías y, como dato interesante, durante operaciones quirúrgicas y otros tipos de estrés. De este modo, en seres humanos sujetos a estrés, la concentración de cortisol libre plasmática aumenta más de como lo hace con estimulación máxima por hormona adrenocorticotrópica en ausencia de estrés.

que es convertida en cortisol, situación conocida en detalle por su uso extenso en medicina. Las suprarrenales no la secretan en cantidades apreciables. Una cifra pequeña de la cortisona formada en el hígado (si es que así sucede) llega a la circulación, porque es reducida de manera inmediata y conjugada hasta la aparición de glucurónido de tetrahidrocortisona. Los derivados de tetrahidroglucurónido (“conjugados”) de cortisol y corticoesterona son muy solubles; se incorporan a la circulación, pero no se unen a proteínas; son excretados rápidamente en la orina.

En promedio, en el hígado, 10% del cortisol secretado se convierte en derivados 17-cetoesteroides de cortisol y cortisona. Los cetoesteroides son conjugados en su mayor parte hasta la forma de sulfatos, para ser excretados por la orina. Se forman otros metabolitos, que incluyen los derivados 20-hidroxi. Existe una circulación enterohepática de los glucocorticoides y, en promedio, 15% del cortisol secretado se elimina por las heces. El metabolismo de la corticoesterona es similar al del cortisol, salvo que no forma un derivado 17-cetoesteroide (Recuadro clínico 20-2).

ALDOSTERONA

La aldosterona se encuentra unida a proteínas sólo en un grado pequeño y su vida media es breve (alrededor de 20 min). La cantidad secretada es pequeña (cuadro 20-1) y la concentración plasmática total de dicha hormona en los seres humanos se acerca a 0.006 μg/100 ml (0.17 nmol/L), en comparación con la cifra de cortisol (unido y libre) de casi 13.5 μg/100 ml (375 nmol/L). En el hígado, gran parte de la aldosterona se convierte en el derivado tetrahidroglucurónido, pero una fracción es cambiada en esa glándula y en los riñones hasta la forma de 18-glucurónido; éste, que se diferencia de los productos de desintegración de otros esteroides, es convertido en aldosterona libre por hidrólisis a pH de 1.0; por tal razón, se le conoce a veces como el “conjugado ácido-lábil”. Menos de 1% de la aldosterona secretada aparece en la orina en la forma libre. Otro 5% se detecta en la forma de un conjugado ácido-lábil, e incluso 40% se halla como tetrahidroglucurónido.

17-CETOESTEROIDES

El principal andrógeno suprarrenal es el 17-cetoesteroide dehidroepiandrosterona, si bien también hay secreción de androstenediona. El derivado 11-hidroxi de la androstenediona y los 17-cetoesteroides formados a partir del cortisol y la cortisona por separación de la cadena lateral en el hígado, son los únicos 17-cetoesteroides que poseen un grupo =O u otro –OH en la posición 11 (“11-oxi-17-cetoesteroides”). La testosterona es transformada en 17-cetoesteroides, también; dado que la excreción diaria de estos últimos en adultos normales es de 15 mg en varones y de 10 mg en las mujeres, en promedio, 66% de los cetoesteroides en la orina de varones, son secretados por las suprarrenales o se forman a partir del cortisol en el hígado y casi 33% proviene de los testículos.

La etiocolanolona, uno de los metabolitos de los andrógenos y la testosterona suprarrenales, pueden originar fiebre si no está conjugada (cap. 17). Algunos sujetos manifiestan episodios de fiebre por la acumulación periódica de etiocolanolona no conjugada, en la sangre (“fiebre por etiocolanolona”).

EFECTOS DE ANDRÓGENOS Y ESTRÓGENOS DE ORIGEN SUPRARRENAL

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan la anabolia proteínica y el crecimiento (cap. 23). La testosterona secretada por los testículos es el andrógeno más activo; y los andrógenos suprarrenales tienen menos de 20% de su actividad. La secreción de dichas hormonas por esa glándula es controlada de manera directa e inmediata por ACTH y no por las gonadotropinas. Sin embargo, la concentración de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) aumenta hasta un máximo aproximado de 225 mg/100 ml entre los 21 y los 25 años de edad, para disminuir a concentraciones muy bajas en la senectud (fig. 20-12). Los cambios mencionados a largo plazo no dependen de modificaciones en la secreción de hormona adrenocorticotrópica; al parecer, provienen de un incremento y después de una disminución gradual en la actividad de liasa, de la 17α hidroxilasa.

Salvo 0.3% de la dehidroepiandrosterona (DHEA) circulante, el resto está conjugado con sulfato (sulfato de dehidroepiandrosterona). La secreción de andrógenos suprarrenales es casi la misma en varones y mujeres castrados en comparación con varones normales, por tal razón se sabe que estas hormonas ejercen un efecto masculi-

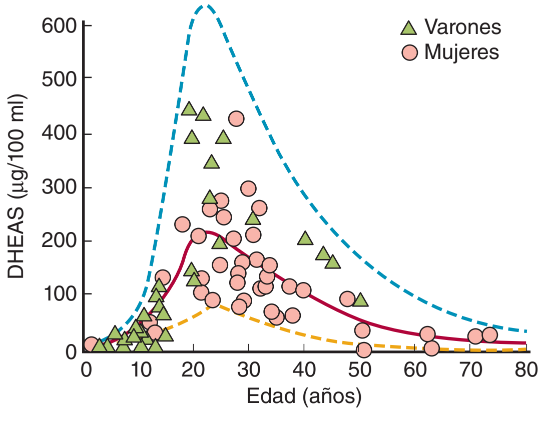


FIGURA 20-12 Cambios del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) con la edad. La línea de la zona media constituye la media y las líneas de guiones identifican ± 1.96 desviaciones estándar. (Con autorización de Smith MR, et al: A radioimmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological sera. Clin Chim Acta 1975;65:5.)

nizante muy bajo cuando se secretan en cantidades normales. Sin embargo, causan masculinización notable si se producen en cantidades excesivas. En varones adultos, los andrógenos suprarrenales en altas concentraciones simplemente intensifican características existentes, pero en varones prepubescentes, pueden causar el desarrollo precoz de las características sexuales secundarias, sin crecimiento testicular (**seudopubertad precoz**). En las mujeres, ocasionan el seudohermafroditismo femenino y el síndrome genitosuprarrenal. Algunos médicos recomiendan las inyecciones de dehidroepiandrosterona para combatir los efectos del envejecimiento (cap. 1), pero los resultados obtenidos son dudosos (en el mejor de los casos).

ESTRÓGENOS

La androstenediona, andrógeno suprarrenal, es transformada en testosterona y en estrógenos (aromatizada) en la grasa y otros tejidos periféricos; de ese modo, constituye una fuente importante de estrógenos en varones y posmenopáusicas (caps. 22 y 23).

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En la insuficiencia suprarrenal no tratada, se observa pérdida de sodio y estado de choque por la falta de actividad mineralocorticoide y también anomalías en el metabolismo del agua, carbohidratos, proteínas y grasas, por la ausencia de glucocorticoides. Tales alteraciones metabólicas son eventualmente letales, a pesar del uso de mineralocorticoides. Dosis pequeñas de glucocorticoides corrigen los trastornos mencionados, en parte de manera directa y en parte al permitir que sucedan otras reacciones. Es importante diferenciar dichas acciones fisiológicas de los glucocorticoides, de los efectos muy diferentes generados por las dosis altas de dichas hormonas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los múltiples efectos de los glucocorticoides son desencadenados por su fijación a los receptores que les son propios, y los complejos así formados (esteroide-receptor) actúan como factores de transcripción que activan la transcripción de algunos segmentos del ácido desoxirribonucleico (DNA) (cap. 1); lo anterior, a su vez, causa (a través de los ácidos ribonucleicos mensajeros [mRNA] adecuados) la síntesis de enzimas que modifican la función celular. Además, es posible que los glucocorticoides posean acciones no genómicas.

EFECTOS EN EL METABOLISMO INTERMEDIARIO

En el capítulo 24 se exponen las acciones de los glucocorticoides en el metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas; comprenden mayor catabolismo de las proteínas, así como de la glucogénesis y la gluconeogénesis hepáticas. Aquéllos también aumentan la actividad de glucosa 6-fosfatasa y de los valores de la glucosa plasmática. Los glucocorticoides ejercen una acción antiinsulínica en tejidos periféricos y empeoran la diabetes. Sin embargo, tal efecto no abarca al cerebro ni el corazón, de modo que ambos órganos vitales, con el incremento de glucosa en el plasma, pueden contar con cantidades adicionales de este carbohidrato. En diabéticos, los glucocorticoides elevan las concentraciones de lípidos plasmáticos y también la formación de cuerpos cetónicos, pero en sujetos normales, el incremento en la secreción de insulina desencadenado por la hiperglucemia, “disimula” tales acciones. En la insuficiencia suprarenal, el valor de la glucosa plasmática es normal, siempre y cuando se conserve el ingreso adecuado de calorías, pero el ayuno ocasiona hipoglucemia que puede ser letal. La corteza suprarrenal no es esencial para el surgimiento de la respuesta cetógena al ayuno.

ACCIÓN PERMISIVA

Son indispensables cantidades pequeñas de glucocorticoides para que se produzcan diversas reacciones metabólicas, aunque aquéllos no las causan por sí mismos; este efecto recibe el nombre de **acción permisiva**. Entre los efectos de esta índole se encuentra la necesidad de la presencia de los glucocorticoides para que el glucagon y las catecolaminas lleven a cabo sus actividades termógenas (véase antes y el cap. 24), así como para que éstas generen sus efectos lipolíticos, las respuestas presoras y la broncodilatación.

EFECTOS EN LA SECRECIÓN DE HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Los glucocorticoides inhiben la secreción de la ACTH que representa una respuesta de retroalimentación negativa en la hipófisis. La secreción de dicha hormona aumenta en animales sin suprarrenales. En párrafos siguientes, en la sección de regulación de la secreción de glucocorticoides se exponen las consecuencias de la acción retroalimentaria negativa del cortisol en la secreción de ACTH.

REACTIVIDAD VASCULAR

En animales con insuficiencia suprarrenal, el músculo liso de los vasos no reacciona a la noradrenalina ni a la adrenalina. Los capilares se dilatan y de manera terminal, se tornan permeables a los colorantes coloides. La ausencia de reacción a la noradrenalina liberada en las terminaciones de nervios noradrenérgicos quizá disminuya la compensación vascular a la hipovolemia surgida con la insuficiencia suprarrenal y tal vez desencadene el colapso vascular. Los glucocorticoides restauran la reactividad vascular.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Los cambios en el sistema nervioso en caso de insuficiencia suprarenal, que son corregidos sólo por los glucocorticoides, abarcan la aparición de ondas electroencefalográficas más lentas en comparación con el ritmo α normal, así como cambios de la personalidad; estos últimos poco intensos, comprenden irritabilidad, aprensión e incapacidad para concentrar la atención.

EFECTOS EN EL METABOLISMO HÍDRICO

La insuficiencia suprarrenal se caracteriza por la imposibilidad de excretar una carga de agua; con lo que surge la posibilidad de intoxicación hídrica. Dicho déficit se suprime sólo con glucocorticoides.

En individuos con insuficiencia suprarrenal a quienes no se les ha administrado glucocorticoides, el goteo intravenoso de solución glucosada ocasionara fiebre alta ("fiebre por glucosa"), seguida de colapso y muerte. Tal vez en esa situación se metabolice la glucosa, el agua diluya el plasma y el gradiente osmótico resultante entre el plasma y las células cause que las de los centros termorreguladores del hipotálamo muestren tal turgencia que altere su función.

No se ha esclarecido la causa de la excreción deficiente de agua en la insuficiencia suprarrenal. En esta última, aumentan las concentraciones plasmáticas de vasopresina, mismas que disminuyen con la utilización de glucocorticoides. La filtración glomerular es baja, lo que quizá contribuya a la disminución de la excreción de agua. El efecto selectivo de los glucocorticoides en la excreción anormal de agua es congruente con la posibilidad mencionada, porque a pesar de que los mineralocorticoides mejoran la filtración al restaurar el volumen plasmático, los glucocorticoides aumentan la filtración glomerular en grado mucho mayor.

EFECTOS EN CÉLULAS HEMÁTICAS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Los glucocorticoides disminuyen el número de eosinófilos circulantes al incrementar su secuestro en bazo y pulmones. Las hormonas en cuestión también reducen la cantidad de basófilos y elevan la de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos **(cuadro 20-4)**.

Los glucocorticoides disminuyen la concentración de linfocitos circulantes, así como el volumen de ganglios linfáticos y timo, al inhibir la actividad mitótica de las células mencionadas; esto aminora la secreción de citocinas, al impedir el efecto de factor nuclear κB (NF-κB) en el núcleo. La menor secreción de la citocina IL-2 hace que disminuya la proliferación de linfocitos (cap. 3), y estos últimos experimentan apoptosis.

RESISTENCIA A LOS TIPOS DE ESTRÉS

El término **estrés**, como se utiliza en biología, se ha definido como cualquier modificación en el entorno que cambia o amenaza con cambiar un estado dinámico óptimo existente. La mayoría de los tipos de estrés mencionados (tal vez todos) activa procesos en los ámbitos molecular, celular o sistémico, que tienden a recuperar el estado previo, es decir, son las reacciones homeostáticas. Algunos de los tipos de estrés (no todos) estimulan la secreción de ACTH que es esencial para la supervivencia si el estrés es muy intenso. Si en esta situación se extirpa la hipófisis o las suprarrenales a los animales, pero se proporcionan dosis de glucocorticoides de sostén, aquéllos fallecerán cuando sean expuestos al mismo estrés.

Se desconoce en gran medida la explicación de por qué el aumento de ACTH circulante y como consecuencia, la concentración de glucocorticoides, sea esencial para resistir los tipos de estrés. Muchos de los estímulos estresantes que aumentan la secreción de ACTH también activan el sistema nervioso simpático y parte de la función de los glucocorticoides circulantes quizá conserve la reactividad vascular a las catecolaminas. Los glucocorticoides son necesarios para que estas últimas movilicen plenamente los ácidos grasos libres y éstos, a su vez, constituyan un aporte importante de energía en situaciones de urgencia. Sin embargo, los animales con simpatectomía toleran con relativa indemnidad diversos tipos de estrés. Otra teoría plantea que los glucocorticoides evitan que otros cambios inducidos por estrés se tornen excesivos. Hoy en día, sólo puede decirse que las clases de estrés elevan los glucocorticoides plasmáticos hasta valores "farmacológicos" altos, los cuales a breve plazo podrían conservar la vida.

El incremento de ACTH, que a corto plazo es beneficioso, a la larga se torna dañino y perturbador, pues, entre otras cosas, causa las anomalías del síndrome de Cushing.

CUADRO 20-4 **Efectos típicos del cortisol en el número de leucocitos y eritrocitos en seres humanos (células/μL)**

Célula	Normal	Tratamiento con cortisol
Leucocitos		
Total	9 000	10 000
Polimorfonucleares	5 760	8 330
Linfocitos	2 370	1 080
Eosinófilos	270	20
Basófilos	60	30
Monocitos	450	540
Eritrocitos	5 millones	5.2 millones

EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

SÍNDROME DE CUSHING

El cuadro clínico ocasionado por el incremento duradero de las concentraciones de glucocorticoides plasmáticos fue descrito por Harvey Cushing y en su honor, ha sido llamado **síndrome de Cushing** **(fig. 20-13)** y puede ser **independiente** o **dependiente de la hormona adrenocorticotrópica**. Las causas de la primera variedad del síndrome (independiente) comprenden tumores suprarrenales (que secretan glucocorticoides), hiperplasia suprarrenal y administración duradera de glucocorticoides exógenos contra enfermedades, como la artritis reumatoide. Se han publicado casos inusuales, pero interesantes, de la variedad independiente, en la cual las células de la corteza suprarrenal expresan de una manera alterada receptores del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) (cap. 25), de vasopresina (cap. 38); de agonistas adrenérgicos β, de interleucina 1 o de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; cap. 22), y hace que dichos péptidos intensifiquen la secreción de glucocorticoides. Entre las causas del síndrome que depende de ACTH se encuentran los tumores de la adenohipófisis y de otros órganos, que secretan dicha hormona, casi siempre los pulmones, que secretan hormonas, como la ACTH (síndrome de ACTH ectópica) o la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El síndrome de Cushing originado por tumores adenohipofisarios suele llamarse **enfermedad de Cushing**, porque tales tumores fueron la causa de los casos descritos por Cushing. Sin embargo, es desorientador calificar a esta enfermedad como un

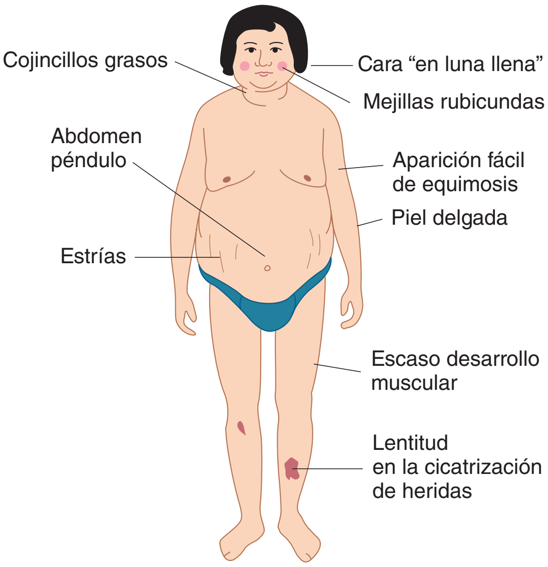

Cojincillos grasos
Cara "en luna llena"
Mejillas rubicundas
Abdomen péndulo
Aparición fácil de equimosis
Piel delgada
Estrías
Escaso desarrollo muscular
Lentitud en la cicatrización de heridas

FIGURA 20-13 Signos típicos del síndrome de Cushing. (Con autorización de Forsham PH, Di Raimondo VC: *Traumatic Medicine and Surgery for the Attorney*, Butterworth, 1960.)

subtipo del síndrome homónimo y tal diferenciación sólo tiene algún valor histórico.

Los sujetos con el síndrome de Cushing muestran depleción de proteínas como resultado de la catabolia excesiva de ellas. Como consecuencia, la piel y los tejidos subcutáneos están adelgazados y los músculos se encuentran poco desarrollados. Las heridas cicatrizan en forma lenta y las lesiones pequeñas originan derrames y equimosis. El cabello es fino y quebradizo. Muchas personas con el trastorno muestran incremento moderado del vello facial así como acné, pero este último es causado por la secreción aumentada de andrógenos suprarrenales y a menudo acompaña al incremento en la secreción de glucocorticoides.

La grasa corporal se redistribuye de una manera característica. Las extremidades son delgadas, pero la grasa se concentra en la pared abdominal, la cara y la mitad superior del dorso; con lo que aparece la llamada "giba de bisonte o búfalo". La piel fina del abdomen es restirada por los mayores depósitos subcutáneos de grasa, por lo cual los tejidos subdérmicos se rompen y forman **estrías**, surcos notables de color rojizo violáceo. Estas cicatrices se detectan normalmente cuando existe estiramiento rápido de la piel, pero en personas normales pasan inadvertidas y no tienen el color violáceo intenso.

Muchos de los aminoácidos liberados de las proteínas catabolizadas se convierten en glucosa en el hígado; la hiperglucemia resultante y el menor uso de glucosa en la periferia pueden bastar para desencadenar diabetes mellitus resistente a insulina, en particular en personas genéticamente predispuestas a la enfermedad. Con la diabetes, se manifiestan hiperlipidemia y cetosis, pero la acidosis no es intensa.

Los glucocorticoides se detectan en cantidades tan grandes en el síndrome de Cushing que pueden ejercer una notable acción mineralocorticoide. La secreción de la desoxicorticoesterona también se eleva en casos causados por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica. La retención de sodio y agua, sumada a la acumulación de grasa en la cara causa la característica facies redondeada y pletórica ("en luna llena") y puede haber depleción de potasio y debilidad. En promedio, 85% de pacientes con síndrome de Cushing es hipertenso y este problema quizá dependa del incremento en la secreción de desoxicorticoesterona y de angiotensinógeno o del efecto directo del glucocorticoide en los vasos sanguíneos (cap. 32).

El exceso de glucocorticoides causa disolución de huesos al disminuir la osteogénesis e intensificar la osteoclastia; todo ello ocasiona **osteoporosis**, pérdida de la masa ósea, la cual al final origina colapso del cuerpo de las vértebras y otras fracturas. En el capítulo 21 se describen los mecanismos por los que los glucocorticoides ocasionan tales efectos en huesos.

Los glucocorticoides en cantidad excesiva aceleran los ritmos electroencefalográficos básicos y originan aberraciones psíquicas que van desde apetito voraz, insomnios y euforia, hasta psicosis tóxicas evidentes. Como se destacó, la deficiencia de glucocorticoides también se acompaña de síntomas mentales, pero los ocasionados por el exceso de dichas hormonas son más intensos.

EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIALÉRGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides inhiben la respuesta inflamatoria a las lesiones hísticas; también suprimen las manifestaciones de enfermedad alérgica mediadas por la liberación de histamina por las células cebadas y basófilos. Ambos efectos requieren altas concentraciones de glucocorticoides circulantes y no pueden producirse con la administración de esteroides sin la producción de otras manifestaciones de exceso de glucocorticoides. Además, los compuestos exógenos en grandes dosis inhiben la secreción de ACTH hasta el punto en que si se interrumpe la utilización de ellos, tal vez aparezca insuficiencia suprarrenal grave, la cual a veces llega a un nivel de gran peligro. Sin embargo, por ejemplo, el uso local de estas sustancias por inyección en una articulación inflamada o cerca de un nervio irritado, ocasiona concentración local de tales compuestos, a menudo sin absorción a nivel sistémico suficiente para originar efectos adversos graves.

Las acciones de los glucocorticoides en personas con infecciones bacterianas son impresionantes, pero peligrosas. Por ejemplo, en la neumonía neumocócica o en la tuberculosis activa, aquéllos originan la desaparición de la reacción febril, los efectos tóxicos y los síntomas pulmonares, pero si no se proporcionan antibióticos de manera simultánea, las bacterias se propagan en todo el organismo. Se deber tener en mente que los síntomas son las manifestaciones que denotan la presencia de la enfermedad y si son disimulados por la acción de los glucocorticoides, se pueden originar retrasos graves e incluso letales en el diagnóstico e inicio de antimicrobianos.

Antes se señaló la participación del factor nuclear κB en los efectos antiinflamatorios y antialérgicos de los glucocorticoides, punto señalado en el capítulo 3. Una acción más que tienen contra la inflamación local es la inhibición de la fosfolipasa A_2, que disminuye la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos hísticos y como consecuencia, se reduce la formación de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina (cap. 32).

OTROS EFECTOS

Las dosis grandes de glucocorticoides inhiben el crecimiento, disminuyen la secreción de hormona del crecimiento (cap. 18), inducen la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa y disminuyen la secreción de hormona estimulante de tiroides (TSH). En el feto, aceleran la maduración del surfactante pulmonar (cap. 34).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

FUNCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La secreción basal de glucocorticoides y el aumento de su producción desencadenado por el estrés, dependen de la ACTH enviada por la adenohipófisis. La angiotensina II también estimula la corteza suprarrenal, pero su acción preferentemente se orienta a la secreción de aldosterona. Dosis grandes de otras sustancias naturales, como vasopresina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo (VIP), son capaces de estimular directamente las suprarrenales, pero no hay prueba de que dichos fármacos intervengan de algún modo en la regulación fisiológica de la secreción de glucocorticoides.

ASPECTOS QUÍMICOS Y METABOLISMO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La ACTH es un polipéptido de una sola cadena con 39 aminoácidos. Su compuesto de origen es la proopiomelanocortina (POMC) en la hipófisis, punto que se expone en el capítulo 18. Los primeros 23 aminoácidos de la cadena casi siempre constituyen el "núcleo" activo de la molécula. La "cola" está compuesta de los aminoácidos 24 a 39; ésta estabiliza la molécula y su composición varía muy poco de una especie a otra. Por lo regular, las variedades de ACTH que han sido aisladas son activas en todas las especies, pero en las heterólogas tienen propiedades antigénicas.

La ACTH es inactivada en la sangre *in vitro* con mayor lentitud en comparación con el sujeto *in vivo*; su vida media en la circulación de los seres humanos es de alrededor de 10 min. Gran parte de una dosis de dicha hormona inyectada está en los riñones, pero la extirpación de dichos órganos o la evisceración no intensifican en grado apreciable su actividad *in vivo*, y se desconoce el sitio donde es inactivada.

EFECTOS DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA EN LAS SUPRARRENALES

Después de la extirpación de la hipófisis, la síntesis y la producción de glucocorticoides disminuyen en 1 h hasta valores muy bajos, si bien persiste la secreción de cantidades ínfimas de tales hormonas. En lapso muy breve después de inyectar ACTH (en perros, menos de 2 min), aumenta la producción de glucocorticoides. En el caso de haber dosis pequeñas de ACTH, es lineal la relación que priva entre el logaritmo de la dosis y el incremento de la secreción de glucocorticoides. Sin embargo, rápidamente se alcanza la velocidad máxima de secreción de los glucocorticoides y dicho "tope de la producción" también se observa en humanos. En párrafos anteriores se señalan los efectos de la ACTH en la morfología de las suprarrenales y el mecanismo por el cual intensifica la secreción de esteroides.

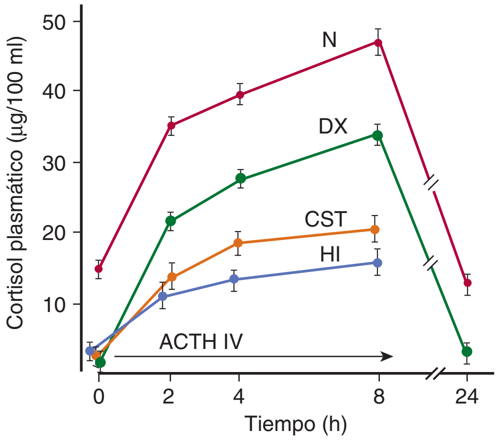


FIGURA 20-14 Pérdida de la reactividad a la ACTH cuando disminuye su secreción en seres humanos. La secuencia de 1 a 24 aminoácidos de ACTH fue administrada en goteo intravenoso en una dosis de 250 μg en un lapso de 8 h; CST, corticoterapia a largo plazo; DX, 0.75 mg de dexametasona cada 8 h por tres días; HI, insuficiencia de la adenohipófisis; N, sujetos normales. (Con autorización de Kolanowski J, et al: Adrenocortical response upon repeated stimulation with corticotropin in patients lacking endogenous corticotropin secretion. Acta Endocrinol [Kbh] 1977;85:595.)

REACTIVIDAD DE SUPRARRENALES

La hormona adrenocorticotrópica, además de causar incrementos inmediatos en la secreción de glucocorticoides, también intensifica la sensibilidad de las suprarrenales a dosis ulteriores de dicha hormona. Al contrario, dosis únicas de aquélla no incrementan la secreción de glucocorticoides en animales con previa extirpación de la hipófisis y, en individuos con hipopituitarismo, se necesitan inyecciones repetidas o venoclisis duraderas de ACTH para restaurar las reacciones suprarrenales normales a tal hormona. Asimismo, la menor reactividad surge con dosis de glucocorticoides que inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica; la menor reactividad de las suprarrenales a ACTH se detecta a 24 h de la extirpación o la eliminación de la hipófisis, y se intensifica poco a poco con el paso del tiempo (fig. 20-14). Tal fenómeno es notable cuando se atrofian las suprarrenales, pero surge antes de la aparición de cambios visibles en el tamaño o la morfología de dichas glándulas.

RITMO CIRCADIANO

La ACTH es secretada en "ráfagas" irregulares durante el día y el cortisol plasmático tiende a aumentar y disminuir en reacción a las mismas (fig. 20-15). En seres humanos, dichas ráfagas son más frecuentes en las primeras horas de la mañana y en promedio 75% de la producción diaria de cortisol ocurre entre las 4:00 y las 10:00 h. Las "ráfagas" disminuyen de frecuencia por la noche; esta secreción de ACTH con **ritmo diurno** (**circadiano**) se observa en sujetos con insuficiencia suprarrenal que reciben dosis constantes de glucocorticoides. No proviene del estrés de despertarse y levantarse por la mañana (por más traumático que pudiera ser), porque la mayor secreción de ACTH se detecta antes de que despierte y se levante la persona. Si de modo experimental se prolonga el "día" para que rebase las 24 h, es

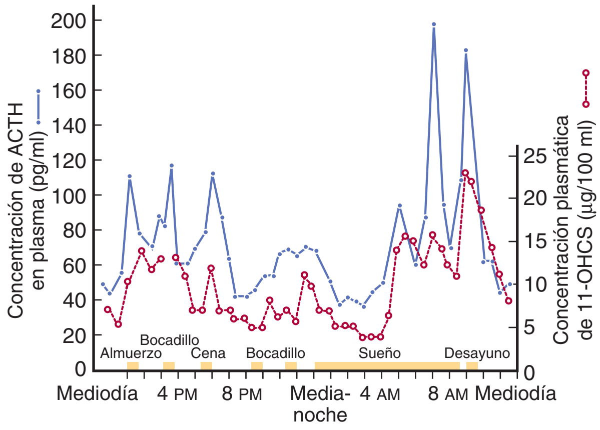


FIGURA 20-15 Fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de ACTH y glucocorticoides durante el día en una joven normal de 16 años de edad. La ACTH se midió por inmunoanálisis y los glucocorticoides, en la forma de 11-oxiesteroides (11-OHCS). Los incrementos mayores de dicha hormona y de glucocorticoides se detectan por la mañana antes de que la persona despierte y se levante. (Con autorización de Krieger DT, et al: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.)

decir, si se aísla al sujeto y se prolongan sus actividades diarias por más de 24 h, también se alarga el ciclo suprarrenal, pero el incremento de la secreción de ACTH aún se encuentra durante el sueño. El reloj biológico que controla el ritmo diurno de dicha hormona se halla en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (cap. 14).

RESPUESTA AL ESTRÉS

La concentración plasmática de la ACTH por la mañana en el ser humano sano y en reposo es de casi 25 pg/ml (5.5 pmol/L). En la **figura 20-16** se resumen las cifras de ACTH y cortisol en diversas situaciones anómalas. En el estrés intenso, la cantidad de esta hormona secretada rebasa la necesaria para obtener la máxima producción de glucocorticoides. Sin embargo, la exposición duradera a la ACTH en situaciones como el síndrome por producción ectópica de la hormona, incrementa el valor máximo suprarrenal.

Las elevaciones en la secreción de ACTH para afrontar situaciones de urgencia son mediadas de manera casi exclusiva por la liberación de la hormona liberadora de corticotropina proveniente del hipotálamo; dicho polipéptido es generado por las neuronas de los núcleos paraventriculares, es secretado en la eminencia media y transportado por los vasos porta-hipofisiarios a la adenohipófisis, sitio donde estimula la secreción de ACTH (cap. 18). Si se destruye la eminencia media, se bloquea la secreción incrementada en reacción a diversos tipos de estrés. En los núcleos paraventriculares, convergen vías nerviosas aferentes de varias zonas del encéfalo. Las fibras de los núcleos amigdaloides median las respuestas al estrés emocional y el miedo, la ansiedad y la aprensión hacen que aumente de modo notable la secreción de hormona adrenocorticotrópica. Los impulsos que llegan de los núcleos supraquiasmáticos controlan los ritmos diurnos. Los impulsos que ascienden desde el hipotálamo a través de las vías nociceptivas y de la formación reticular activan la mayor secreción de ACTH en reacción a lesiones (fig. 20-16). Los barorreceptores generan estímulos inhibidores a través del núcleo del haz solitario.

RETROALIMENTACIÓN POR GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides libres inhiben la secreción de hormona adrenocorticotrópica; el grado de anulación funcional de la hipófisis es proporcional al nivel de dichas hormonas circulantes. El efecto inhibidor se ejerce en los ámbitos hipofisiario e hipotalámico. La inhibición depende principalmente de la acción en el DNA y el nivel máximo de la misma tarda algunas horas en manifestarse, aunque también se observa una "retroalimentación más rápida". La actividad inhibidora de la ACTH de diversos corticoesteroides corresponde a su potencia hormonal. La disminución en las concentraciones de glucocorticoides con el sujeto en reposo estimula la secreción de dicha hormona; en la insuficiencia suprarrenal crónica, aumenta de modo extraordinario la rapidez de la síntesis y la secreción de la hormona adrenocorticotrópica.

Por lo comentado, la rapidez y la magnitud de la secreción de dicha hormona dependen de dos fuerzas antagónicas: la suma de los estímulos nerviosos y quizá de otro tipo, que convergen a través del hipotálamo para intensificar la secreción de hormona adrenocorticotrópica, así como la magnitud de la acción "frenante" de los glucocorticoides en la secreción de ACTH, lo cual es proporcional a su concentración en la sangre circulante **(fig. 20-17)**.

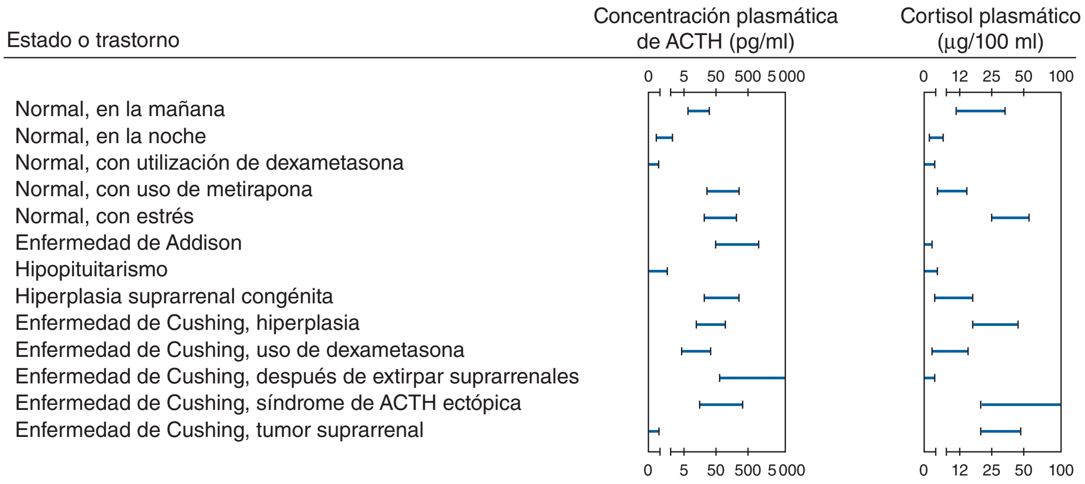


FIGURA 20-16 Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol en diversas situaciones normales y clínicas. (Con autorización de Williams RH [editor]: *Textbook of Endocrinology*, 5th ed. Saunders, 1974.)

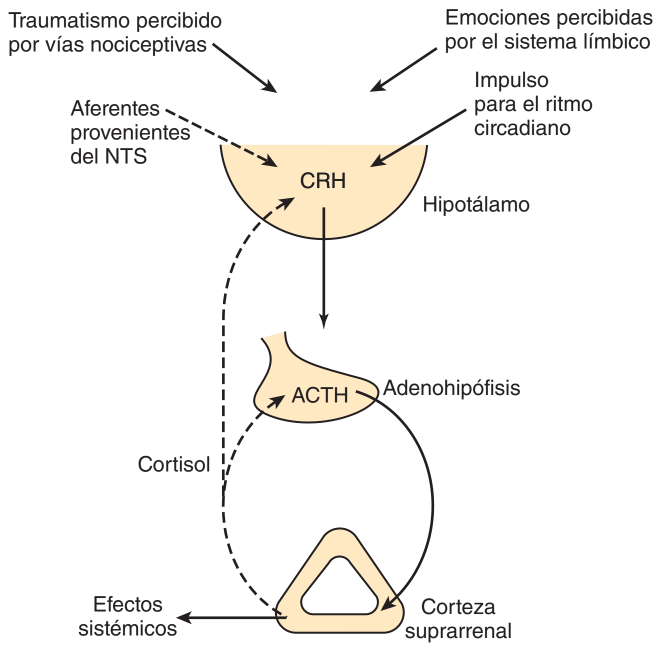

Traumatismo percibido por vías nociceptivas
Emociones percibidas por el sistema límbico
Impulso para el ritmo circadiano
Aferentes provenientes del NTS
CRH
Hipotálamo
ACTH
Adenohipófisis
Cortisol
Efectos sistémicos
Corteza suprarrenal

FIGURA 20-17 Control por retroalimentación de la secreción de cortisol y otros glucocorticoides por medio del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Las flechas de guiones señalan los efectos inhibidores y, las continuas, los estimuladores. NTS, núcleo del haz solitario. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

Se debe hacer énfasis en el riesgo por la administración a largo plazo de glucocorticoides con fines antiinflamatorios; además de la atrofia de las suprarrenales y la falta de reactividad luego de la corticoterapia, incluso si la reactividad se restaura por la inyección de hormona adrenocorticotrópica, posiblemente la hipófisis no pueda secretar cantidades normales de esta hormona incluso durante un mes. El origen de la deficiencia tal vez sea la disminución de la síntesis de ACTH. Después de ese lapso, la secreción de esta última aumenta con lentitud hasta llegar a valores supranormales, los cuales, a su vez, estimulan a las suprarrenales, elevan la producción de glucocorticoides, y la inhibición retroalimentaria poco a poco disminuirá las cifras altas de ACTH hasta normalizarlas (fig. 20-18). Es posible evitar las complicaciones de interrumpir de manera repentina la corticoterapia, por la disminución paulatina de las dosis de los fármacos en un lapso prolongado.

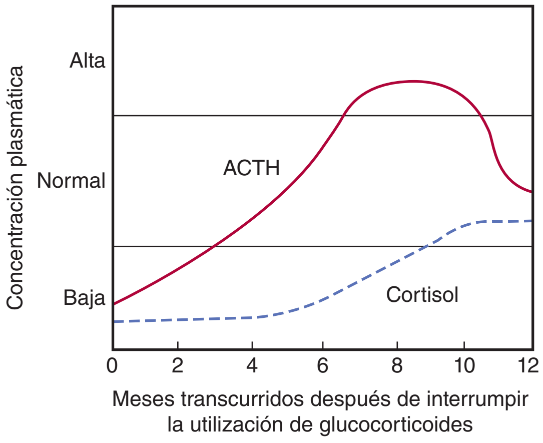


FIGURA 20-18 Perfil de la ACTH plasmática y concentraciones de cortisol en pacientes que se recuperan después de corticoterapia diaria por largo tiempo con dosis grandes de glucocorticoides. (Cortesía de R Ney.)

EFECTOS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

ACCIONES

La aldosterona y otros esteroides con actividad mineralocorticoide intensifican la resorción de sodio a partir de la orina, el sudor, la saliva y el contenido del colon. Sobre tal base, los mineralocorticoides originan la retención de sodio en el líquido extracelular, lo cual causa su expansión. En los riñones, las hormonas en cuestión actúan de modo predominante en las **células principales** (**células P**) de los conductos recolectores (cap. 37). Bajo la influencia de la aldosterona, hay intercambio de potasio y del ion hidrógeno en los túbulos renales, por sodio, con lo cual se expulsa potasio por la orina (fig. 20-19) y esto aumenta su acidez.

MECANISMO DE ACCIÓN

La aldosterona, a semejanza de otros esteroides, se une a un receptor citoplásmico y el complejo receptor/hormona se desplaza al núcleo, en el cual altera la transcripción de los mRNA; ello a su vez, incrementa la producción de proteínas que alteran la función celular. Las proteínas estimuladas por la aldosterona tienen dos efectos: uno rápido, que aumenta la actividad de los conductos epiteliales de sodio (ENaC), al aumentar su inserción en la membrana celular a partir del fondo común citoplásmico; y otra más lenta, que intensifica la síntesis de dichos conductos. Entre los genes activados por la aldosterona, está el que corresponde a la **cinasa sérica y regulada por glucocorticoides** (**sgk**), una proteína de serina-treonina cinasa. El gen de dicha cinasa

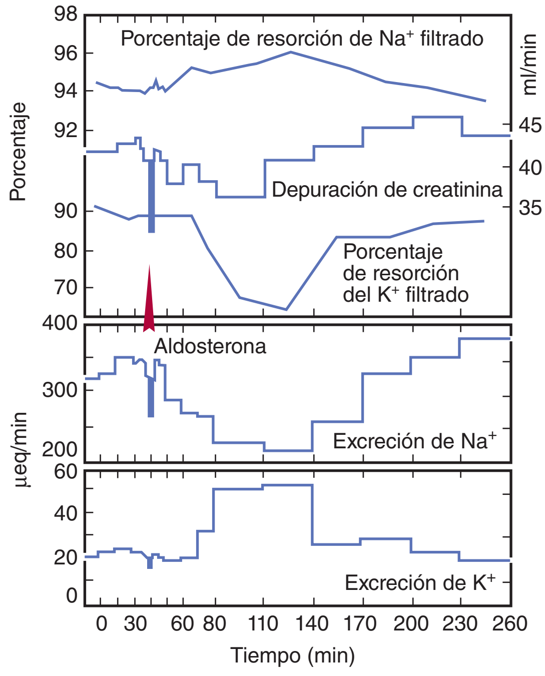


FIGURA 20-19 Efecto de una sola dosis de 5 µg de aldosterona inyectada en la aorta, en la excreción de electrólitos en un perro sin suprarrenales. A la derecha, se incluye la escala de depuración de creatinina.

es de respuesta temprana y ésta intensifica la actividad de los conductos epiteliales de sodio. La aldosterona también incrementa los mRNA en las tres subunidades que integran tales conductos. El hecho de que la cinasa sérica y regulada por glucocorticoides sea activada por glucocorticoides y aldosterona, no constituye un problema porque los primeros quedan inactivados en los sitios del receptor de mineralocorticoides. Sin embargo, la aldosterona activa los genes de otras proteínas además de las sgk y los ENaC, e inhibe otros más. Por tal razón, no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el cual las proteínas inducidas por aldosterona incrementan la resorción de sodio.

Se han acumulado datos en cuanto a que la aldosterona también se fija a la membrana celular y por una acción rápida no genómica, intensifica la actividad de los intercambiadores de sodio y potasio de la membrana. Esto aumenta el sodio intracelular y propicia la participación de un segundo mensajero, tal vez trifosfato de inositol (IP_3). En cualquier caso, el principal efecto de la aldosterona en el transporte de sodio necesita 10 a 30 min para manifestarse y alcanza su máximo incluso después (fig. 20-19), lo cual denota que depende de la síntesis y las nuevas proteínas por un mecanismo genómico.

RELACIÓN DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES CON LOS GLUCOCORTICOIDES

Un dato desconcertante es que *in vitro*, el receptor de mineralocorticoides tiene una afinidad mucho mayor por los glucocorticoides en comparación con los propios receptores de estos últimos, y éstos se encuentran presentes en grandes cantidades *in vivo*. Tal hecho plantea la duda de por qué los glucocorticoides no se unen a los receptores de mineralocorticoides en los riñones y otros sitios, y causan efectos mineralocorticoides. Por lo menos en parte, la solución es que los riñones y otros tejidos sensibles a mineralocorticoides también contienen la enzima de **11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2**. Dicha enzima deja intacta la aldosterona, pero convierte el cortisol en cortisona (fig. 20-11), y la corticoesterona en su derivado 11-oxi; este último no se fija al receptor **(Recuadro clínico 20-3)**.

OTROS ESTEROIDES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN DE SODIO

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las suprarrenales, si bien la corticoesterona es secretada en grado suficiente para poseer un pequeño efecto mineralocorticoide (cuadros 20-1 y 20-2). La desoxicorticoesterona, secretada en cantidades apreciables sólo en situaciones anómalas posee en promedio 3% de la actividad de la aldosterona. Cantidades grandes de progesterona y otros esteroides ocasionan natriuresis, pero son escasos los datos de que interviene normalmente en el control de la excreción de sodio.

EFECTO DE LA SUPRARRENALECTOMÍA

En la insuficiencia suprarrenal se pierde sodio por la orina, se retiene potasio, el cual aumenta en el plasma. Si la insuficiencia evoluciona a muy breve plazo, la cantidad perdida de sodio desde el líquido extracelular rebasa la excretada por la orina, esto indica que dicho ion debe entrar a las células. Si se halla intacta la neurohipófisis, la pérdida de sodio excede la del agua y disminuye la concentración de este ion en plasma **(cuadro 20-5)**. Sin embargo, también se reduce el volumen plasmático, con lo cual surgen hipotensión, insuficiencia circulatoria y, al final, estado de choque letal. Los cambios anteriores se evitan en alguna medida al aumentar la ingestión de cloruro de sodio con los alimentos. Las ratas sobreviven por lapso indefinido si reciben cantidades adicionales de la sal de mesa solamente, pero en perros y muchos seres humanos la cantidad de sal complementaria necesaria es tan grande que es casi imposible evitar el colapso y la muerte finales, salvo que también se proporcionen mineralocorticoides **(Recuadro clínico 20-4)**.

RECUADRO CLÍNICO 20-3

Exceso aparente de mineralocorticoides

En caso de inhibición o ausencia de la 11β dihidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, el cortisol ejerce notables efectos mineralocorticoides. El síndrome resultante ha sido denominado **exceso aparente de mineralocorticoides** (**AME**). Los individuos con tal trastorno muestran un cuadro clínico de hiperaldosteronismo, porque el cortisol actúa en sus receptores de mineralocorticoides, y en el plasma son pequeñas su concentración de aldosterona y la actividad de renina. El trastorno puede depender de la ausencia congénita de la enzima.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La ingestión duradera de regaliz también produce aumento de la presión arterial. Fuera de Estados Unidos, este último contiene ácido glicirretinoico, que inhibe la dihidroxiesteroide 11β deshidrogenasa tipo 2 y si la persona consume grandes cantidades de ese producto, mostrará incremento en la absorción de sodio activada por los receptores de mineralocorticoides, en la cual interviene la actividad de los conductos epiteliales de sodio, en el conducto recolector de los riñones y tal vez aumente la presión arterial.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

ESTÍMULOS

Las principales situaciones y los trastornos que intensifican la secreción de aldosterona se incluyen en el **cuadro 20-6**; algunos de ellos

CUADRO 20-5 Concentraciones típicas de electrólitos en plasma en seres humanos normales y sujetos con enfermedades corticosuprarrenales

	Electrólitos plasmáticos (meq/L)			
Estado	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-
Normal	142	4.5	105	25
Insuficiencia suprarrenal	120	6.7	85	25
Hiperaldosteronismo primario	145	2.4	96	41

RECUADRO CLÍNICO 20-4

Efectos adversos del exceso de mineralocorticoides

Un signo notable del exceso duradero de mineralocorticoides (cuadro 20-5) es la depleción de potasio, por la expulsión crónica de dicho ion por la orina. También en ese líquido se pierden hidrogeniones. Al principio hay retención de sodio, pero aumenta muy poco (si es que lo hace) la concentración plasmática de Na^+ porque se retiene agua con los iones osmóticamente activos de sodio. Como consecuencia, se expande el volumen extracelular y se incrementa la presión arterial. Si dicha expansión rebasa un nivel prefijado, se eleva la excreción de sodio a pesar de la acción persistente de los mineralocorticoides en los túbulos renales; este **fenómeno de escape** (fig. 20-20) posiblemente dependa de mayor secreción de péptido natriurético auricular (cap. 38). Se incrementa la excreción de sodio cuando se expande el volumen extracelular, por lo que los mineralocorticoides no causan edema en sujetos normales y en individuos con hiperaldosteronismo. Sin embargo, tal vez no surja el fenómeno de escape en algunas enfermedades y en tales situaciones, la expansión ininterrumpida del volumen del líquido extracelular culmina en edema (caps. 37 y 38).

también aumentan la secreción de glucocorticoides, en tanto otros modifican de manera selectiva la producción de aldosterona. Los principales factores reguladores que participan son ACTH de la hipófisis; renina de los riñones a través de la angiotensina II y el efecto estimulante directo del incremento de la concentración plasmática de potasio, en la corteza suprarrenal.

EFECTO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Cuando se suministra por primera vez esta hormona, estimula la producción de aldosterona, glucocorticoides y hormonas sexuales. La cantidad de ACTH necesaria para elevar la generación de aldosterona es un poco mayor comparada con la que estimula la secreción máxima de glucocorticoides (fig. 20-21), pero se halla dentro de los límites de la secreción endógena de ACTH. El efecto es transitorio e incluso si la secreción de dicha hormona permanece en cifras altas, en cuestión de uno o dos días disminuye la producción de aldosterona. Por otra parte, permanece alta la secreción de la desoxicorticoesterona, un mineralocorticoide. La disminución de la producción de aldosterona depende en parte de la reducción de la secreción de renina como consecuencia de la hipervolemia, pero quizás otros factores aminoren también la conversión de corticoesterona en aldosterona. Después de la eliminación de la hipófisis, la secreción basal de aldosterona es normal. No aparece el aumento generado normalmente por la cirugía y otros tipos de estrés, pero durante algún tiempo no se modifica el aumento originado por la restricción de sodio de los alimentos. Más adelante, la atrofia de la zona glomerular complica el cuadro de hipopituitarismo de larga evolución, lo que tal vez culmine en pérdida de sodio e hipoaldosteronismo.

CUADRO 20-6 **Trastornos que incrementan la secreción de aldosterona**

También aumentan la secreción de glucocorticoides
Cirugía
Ansiedad
Traumatismo físico
Hemorragia
No se modifica la secreción de glucocorticoides
Mayor ingreso de potasio
Ingreso escaso de sodio
Constricción de la vena cava inferior en el tórax
Posición erecta o bipedestación
Hiperaldosteronismo secundario (en algunos casos de insuficiencia congestiva cardiaca, cirrosis y nefrosis)

En circunstancias normales, proporcionar glucocorticoides no suprime la secreción de aldosterona. No obstante, un síndrome interesante, recientemente descrito ha sido el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides** (**GRA**); se trata de un trastorno autosómico dominante, en el cual deja de ser transitorio el aumento de la secreción de aldosterona generado por ACTH. La hipersecreción de aldosterona y la hipertensión concomitante se corrigen cuando la secreción de ACTH queda suprimida por la utilización de glucocorticoides. Los genes que codifican la aldosterona sintasa y la 11β hidroxilasa son 95% idénticos y están muy cerca en el cromosoma 8. En personas con GRA se advierte un entrecruzamiento desigual, al grado que la región 5′, reguladora del gen 11β hidroxilasa se fusiona con la región codificadora del gen de la aldosterona sintasa. El producto del gen híbrido es una aldosterona sintasa sensible a ACTH.

EFECTOS DE ANGIOTENSINA II Y RENINA

En el organismo, el octapéptido angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I, que es liberada por la acción de la renina en el angiotensinógeno circulante (cap. 38). Las inyecciones de angiotensina II estimulan la secreción corticosuprarrenal y en dosis pequeñas, afectan de modo predominante la secreción de aldosterona (fig. 20-22). Los sitios de acción de la angiotensina II se encuentran al principio y al final de la vía de biosíntesis de esteroides. La acción inicial ocurre en la conversión de colesterol a pregnenolona, y la tardía o final en la conversión de corticoesterona a aldosterona (fig. 20-8). La angiotensina II no incrementa la secreción de desoxicorticoesterona, que es controlada por la ACTH.

La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares que rodean a las arteriolas aferentes del riñón en el punto donde entran en los glomérulos (cap. 38). La secreción de aldosterona es regulada por medio del sistema de renina-angiotensina mediante un mecanismo de retroalimentación (fig. 20-23). La disminución del volumen del líquido extracelular o del volumen intraarterial hace que se produzca un incremento reflejo en la descarga del nervio renal y con ello se reduce la presión arterial renal. Los dos cambios elevan la secreción de renina, y la angiotensina II formada por la acción de esta última aumenta la secreción de aldosterona, hormona que origina retención de sodio y como consecuencia también de agua, lo cual expande el volumen extracelular y anula el estímulo desencadenante de la mayor secreción de renina.

La hemorragia estimula la secreción de ACTH y de renina; a semejanza de ella, la bipedestación y la constricción de la vena cava

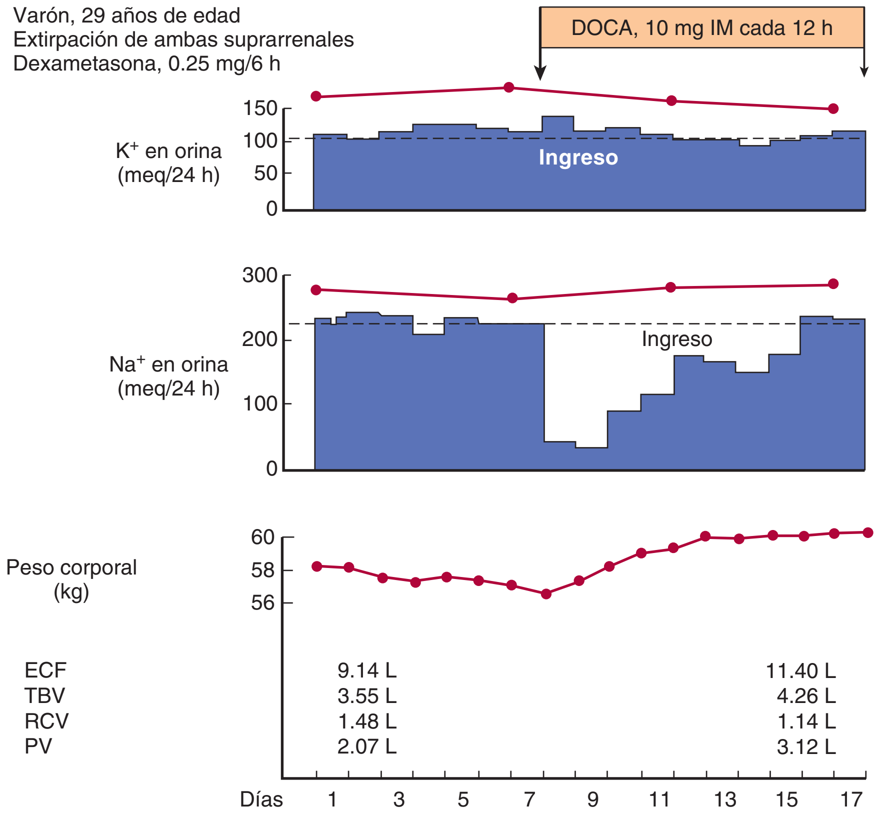


FIGURA 20-20 **"Escape" del efecto de retención de sodio que causa el acetato de desoxicorticoesterona (DOCA) en el paciente sin suprarrenales.** ECF, volumen de líquido extracelular; TBV, volumen sanguíneo total; RCV, valor del hematócrito; PV, volumen plasmático. (Por cortesía de EG Biglieri.)

torácica inferior disminuyen la presión arterial intrarrenal. La restricción de sodio de los alimentos también aumenta la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina (fig. 20-24). Dicha restricción reduce el volumen extracelular, pero incrementa la secreción de aldosterona y de renina antes de la aparición de cualquier disminución constante de la presión arterial. Por tanto, el aumento inicial de la secreción de renina ocasionado por la restricción de sodio de los alimentos, tal vez proviene de un aumento reflejo en la actividad de los nervios renales. El incremento de la angiotensina II circulante originado por la depleción de sodio eleva el número de receptores de dicha sustancia en la corteza suprarrenal y en consecuencia, aumenta la respuesta a ella, en tanto disminuye el número de sus receptores en los vasos sanguíneos.

ELECTRÓLITOS Y OTROS FACTORES

La disminución aguda plasmática de sodio a cifras cercanas a 20 meq/L estimula la secreción de aldosterona, pero son inusuales los cambios de tal magnitud. Sin embargo, se necesita que aumente sólo 1 meq/L la concentración de potasio en plasma para estimular la

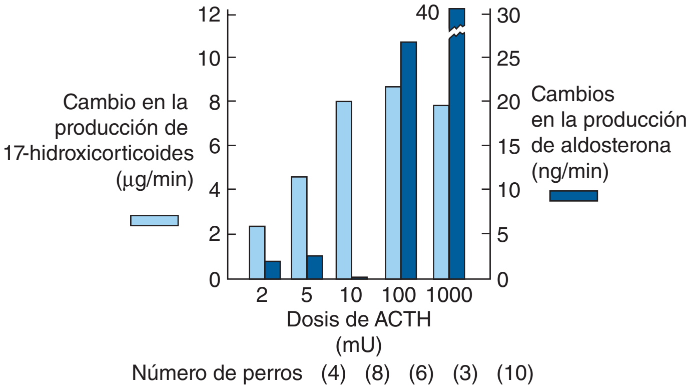


FIGURA 20-21 **Cambios en la producción de esteroides en sangre venosa de suprarrenales, producidos por la ACTH en perros sin riñones ni hipófisis.**

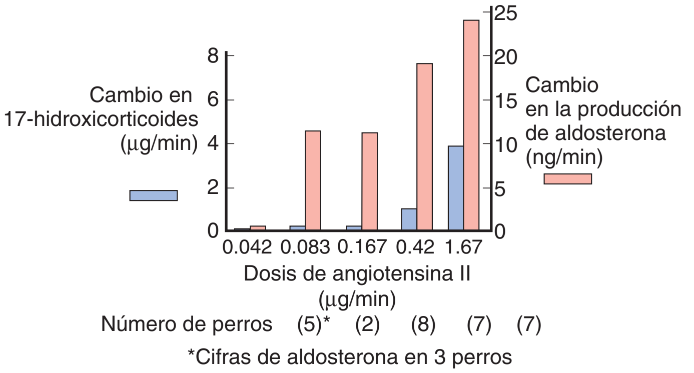


FIGURA 20-22 **Cambios en la producción de esteroides en sangre venosa suprarrenal, generados por la angiotensina II en perros sin riñones ni hipófisis.**

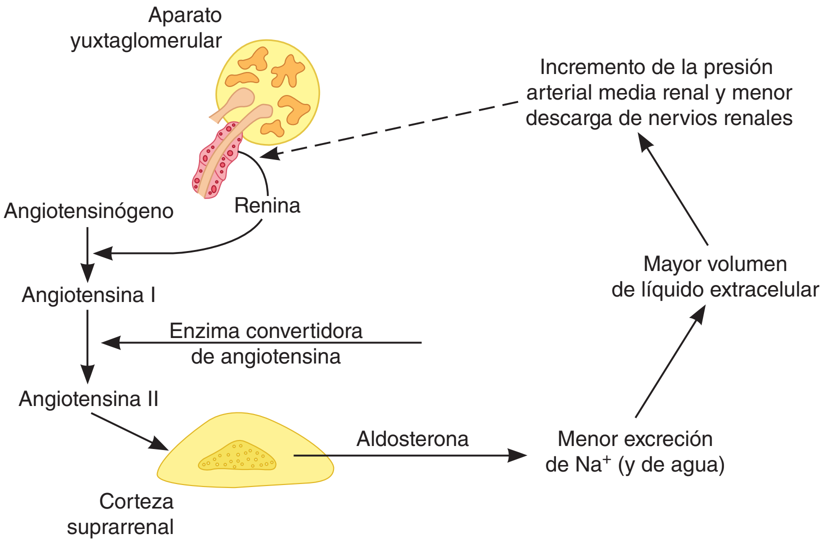

Aparato yuxtaglomerular
Incremento de la presión arterial media renal y menor descarga de nervios renales
Angiotensinógeno
Renina
Angiotensina I
Mayor volumen de líquido extracelular
Enzima convertidora de angiotensina
Angiotensina II
Aldosterona
Menor excreción de Na+ (y de agua)
Corteza suprarrenal

FIGURA 20-23 Mecanismo de retroalimentación que regula la secreción de aldosterona. Las flechas de guiones indican inhibición.

secreción de aldosterona, e incrementos transitorios de esa magnitud pueden observarse después de una comida, en particular si es abundante en potasio. A semejanza de la angiotensina II, el potasio estimula la conversión de colesterol en pregnenolona y la de desoxicorticoesterona en aldosterona. Al parecer, aquél actúa por medio de despolarización de la célula, lo cual abre los conductos de calcio regulados por voltaje y con ello penetra mayor cantidad de este ion a la célula. La sensibilidad de la zona glomerular a la angiotensina II y por ende a una dieta hiposódica, disminuye con la ingestión de alimentos con poco potasio.

En individuos normales, las concentraciones de aldosterona plasmática aumentan durante las horas del día en que el sujeto realiza actividades en posición erecta (bipedestación); dicho incremento proviene de la disminución en la rapidez de eliminación de aldosterona desde la circulación, por acción del hígado, y el aumento en la secreción de dicha hormona por la elevación de la secreción de renina con la postura. Los individuos que reposan en cama de modo permanente muestran un ritmo circadiano de secreción de aldosterona y de renina, y las concentraciones más altas se observan en las primeras horas de la mañana antes que la persona despierte y se levante. El péptido natriurético auricular (ANP) inhibe la secreción de renina y disminuye la reactividad de la zona glomerular a la angiotensina II (cap. 38). En el cuadro 20-7 se resumen los mecanismos por los cuales la ACTH, la angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona.

IMPORTANCIA DE LOS MINERALOCORTICOIDES EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE SAL

La variación en la secreción de aldosterona es uno de los muchos factores que afectan la excreción de sodio. Otros de gran importancia incluyen la filtración glomerular, el valor del péptido natriurético auricular, la presencia o la ausencia de la diuresis osmótica y los cambios en la resorción tubular de sodio, que sea independiente de la aldosterona. Es indispensable algún tiempo para que esta última actúe. Cuando la persona pasa del decúbito a la posición erecta, o bipedestación, aumenta la secreción de aldosterona y en la orina se retiene sodio. Sin embargo, la disminución de la excreción de sodio se produce con enorme rapidez como para ser explicada únicamente por la mayor secreción de aldosterona. La función principal del mecanismo secretor de aldosterona es la conservación del volumen intravascular, pero constituye sólo uno de los mecanismos homeostáticos participantes.

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA HIPERFUNCIÓN Y LA HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL EN SERES HUMANOS

Un modo adecuado de sintetizar las acciones múltiples y complejas de dichos esteroides es recapitular en las manifestaciones del exceso y de la deficiencia de las hormonas corticosuprarrenales en seres humanos. Surge algún síndrome clínico característico con la secreción excesiva de cada uno de los tipos de hormonas.

La secreción excesiva de andrógenos causa masculinización (**síndrome genitosuprarrenal**), así como seudopubertad precoz o seudohermafroditismo de la mujer.

La secreción excesiva de glucocorticoides origina que la persona tenga "cara de luna llena", su piel parezca hiperémica y haya obesidad del tronco, estrías violáceas en el abdomen, hipertensión, osteoporosis, depleción de proteínas, anomalías psíquicas y por último, diabetes mellitus (**síndrome de Cushing**). La secreción excesiva de mineralocorticoides culmina en depleción de potasio y en retención de sodio, casi siempre sin edema, pero con debilidad, hipertensión, tetania, poliuria y alcalosis hipopotasémica (**hiperaldosteronismo**); el cuadro clínico anterior quizá se deba a enfermedad primaria de las suprarrenales (**hiperaldosteronismo primario; síndrome de Conn**), como en el caso de un adenoma de la zona glomerular, hiperplasia de una o

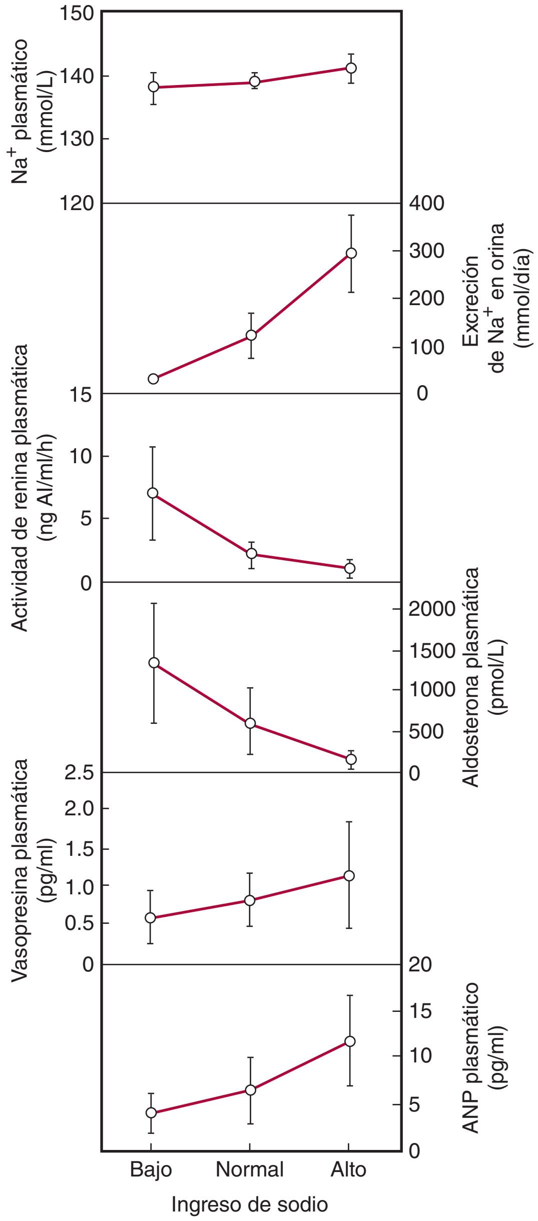


FIGURA 20-24 Efecto de dietas hiposódicas, normales e hipersódicas en el metabolismo de sodio y en la actividad de renina plasmática, aldosterona, vasopresina y ANP en humanos normales. (Con autorización de Sagnella GA, et al: Plasma atrial natriuretic peptide: its relationship to changes in sodium intake, plasma renin activity, and aldosterone in man, Clin Sci 1987;72-25.)

CUADRO 20-7 Segundos mensajeros que participan en la regulación de la secreción de aldosterona

Secretagogo	Mediador intracelular
Hormona adrenocorticotrópica	AMP cíclico, proteína cinasa A
Angiotensina II	Diacilglicerol, proteína cinasa C
Potasio	Calcio, a través de los conductos de calcio regulados por voltaje

AMP, monofosfato de adenosina.

ambas suprarrenales, carcinoma de dichas glándulas o aldosteronismo remediable con glucocorticoides. En los sujetos con hiperaldosteronismo primario, se reduce la secreción de renina. El **hiperaldosteronismo secundario** con mayor actividad de renina plasmática es causado por cirrosis, insuficiencia cardiaca y nefrosis. También aparece mayor secreción de renina en personas con la modalidad natriopénica del síndrome genitosuprarrenal (véase antes), porque su volumen extracelular es pequeño. En individuos con mayor secreción de renina por constricción de la arteria renal, se incrementa la secreción de aldosterona; en aquéllos sin aumento de la secreción de renina, la secreción de aldosterona es normal. En el capítulo 32, se expone la relación de la aldosterona con la hipertensión.

La **insuficiencia suprarrenal primaria** originada por cuadros patológicos que destruyen la corteza suprarrenal, es la **enfermedad de Addison**. Dicho trastorno constituía una complicación relativamente frecuente de la tuberculosis, pero hoy en día es causada por la inflamación autoinmunitaria de las suprarrenales. Las personas adelgazan, se cansan y muestran hipotensión crónica. El corazón se empequeñece, tal vez porque la hipotensión disminuye el trabajo de dicha víscera. Al final, presentan hipotensión profunda y choque (**crisis addisoniana**); ésta se debe no sólo a la deficiencia de mineralocorticoides, sino también a la de glucocorticoides. El ayuno causa hipoglucemia letal y cualquier estrés causa colapso. El organismo retiene agua y siempre existe el peligro de intoxicación hídrica. Aumentan las concentraciones de ACTH circulante. El "bronceado" difuso de la piel y la hiperpigmentación zonal característica de la deficiencia crónica de glucocorticoides, provienen, por lo menos en parte, de la actividad de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), propia de la ACTH en sangre. Es frecuente advertir hiperpigmentación de pliegues cutáneos en las manos y las encías. En mujeres surgen anomalías menstruales pequeñas, pero la deficiencia de hormonas sexuales suprarrenales casi siempre tiene escaso efecto en presencia de testículos u ovarios normales.

La **insuficiencia suprarrenal secundaria** es causada por enfermedades hipofisiarias que disminuyen la secreción de la hormona adrenocorticotrópica; la **insuficiencia terciaria** proviene de trastornos hipotalámicos que alteran la secreción de hormona liberadora de corticotropina; son menos intensas que la insuficiencia primaria, porque hay menor afección del metabolismo de electrólitos. Además, no hay hiperpigmentación porque en los dos cuadros clínicos la ACTH plasmática se halla en concentración baja y no alta.

En personas con nefropatías y disminución del valor de renina circulante (**hipoaldosteronismo hiporreninémico**), se han notificado casos de deficiencia aislada de aldosterona. Además, surge **seudohipoaldosteronismo** cuando hay resistencia a la acción de dicha hormona. Los sujetos con tales síndromes muestran notable hiperpotasemia, pérdida de sal e hipotensión y al final quizá manifiesten acidosis metabólica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula suprarrenal consiste en una médula que secreta dopamina y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, así como una corteza secretora de hormonas esteroides.
- La noradrenalina y la adrenalina actúan en dos clases de receptores, los adrenérgicos α y β y ejercen efectos metabólicos que incluyen glucogenólisis hepática y en músculo estriado, movilización de ácidos grasos libres, aumento de la concentración de lactato en plasma y estimulación del metabolismo.

- Las hormonas de la corteza suprarrenal derivan del colesterol e incluyen el mineralocorticoide aldosterona, los glucocorticoides cortisol y corticoesterona, y los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.
- Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan el anabolismo proteínico y el crecimiento. El andrógeno suprarrenal androstenediona es convertido en testosterona y en estrógenos (aromatizado), en la grasa y otros tejidos periféricos. Constituye una fuente importante de estrógenos en varones y en posmenopáusicas.
- La aldosterona, hormona mineralocorticoide, tiene efectos en la excreción de sodio y potasio; los glucocorticoides modifican el metabolismo de la glucosa y las proteínas.
- La secreción de glucocorticoides depende de la ACTH secretada por la adenohipófisis y su nivel aumenta en situación de estrés. La angiotensina II eleva la secreción de aldosterona.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. De las afirmaciones siguientes: ¿cuál es producida sólo por *grandes cantidades* de glucocorticoides?
   A) Respuesta normal de los depósitos de grasa a la noradrenalina.
   B) Conservación de la reactividad vascular normal.
   C) Mayor excreción de la carga hídrica.
   D) Inhibición de la respuesta inflamatoria.
   E) Inhibición de la secreción de ACTH.
2. De los pares de afirmaciones siguientes: ¿cuáles son *incorrectos*?
   A) Gluconeogénesis : cortisol.
   B) Movilización de ácidos grasos libres : dehidroepiandrosterona.
   C) Glucogenólisis muscular : adrenalina.
   D) Caliuresis : aldosterona.
   E) Glucogénesis hepática : insulina.
3. De las hormonas siguientes: ¿cuál tiene la vida media plasmática más breve?
   A) Corticoesterona.
   B) Renina.
   C) Dehidroepiandrosterona.
   D) Aldosterona.
   E) Noradrenalina.
4. De los compuestos siguientes, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la excreción de sodio?
   A) Progesterona.
   B) Cortisol.
   C) Vasopresina.
   D) Aldosterona.
   E) Dehidroepiandrosterona.
5. De los siguientes compuestos, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la osmolalidad plasmática?
   A) Progesterona.
   B) Cortisol.
   C) Vasopresina.
   D) Aldosterona.
   E) Dehidroepiandrosterona.
6. De los compuestos siguientes: ¿cuál muestra la *menor* alteración en su secreción, por disminución del volumen del líquido extracelular?
   A) Hormona liberadora de corticotropina.
   B) Arginina vasopresina.
   C) Dehidroepiandrosterona.
   D) Estrógenos.
   E) Aldosterona.
7. Un varón joven acude al médico por primera vez y tiene una presión arterial de 175/110 mmHg. Se detecta alta la concentración de aldosterona circulante, pero la de cortisol es baja. El suministro de glucocorticoides disminuye la concentración de aldosterona circulante y con ello, la presión arterial, a 140/85 mmHg. Probablemente exista alguna alteración en:
   A) 17α Hidroxilasa.
   B) 21β Hidroxilasa.
   C) 3β Hidroxiesteroide deshidrogenasa.
   D) Aldosterona sintasa.
   E) Colesterol desmolasa.
8. Una mujer de 32 años de edad acude por primera vez al médico y tiene una presión arterial de 155/96 mmHg. Al ser interrogada admite consumir con agrado el regaliz, por lo menos tres veces a la semana. Probablemente sea bajo su nivel de
   A) actividad de 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2.
   B) hormona adrenocorticotrópica.
   C) actividad de 11β hidroxilasa.
   D) glucuronil transferasa.
   E) noradrenalina.
9. Además de actuar en las células, la aldosterona tiene otras funciones, como
   A) incrementar el transporte de los conductos epiteliales de sodio del citoplasma a la membrana celular.
   B) no actuar en la membrana celular.
   C) unirse al receptor en el núcleo.
   D) poder activar la proteína del choque calórico.
   E) unirse también a receptores de glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 2001;292:1510.

Goodman HM (editor): *Handbook of Physiology,* Section 7: *The Endocrine System.* Oxford University Press, 2000.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al. (editors). *Williams Textbook of Endocrinology,* 9th ed. Saunders, 2003.

Stocco DM: A review of the characteristics of the protein required for the acute regulation of steroid hormone biosynthesis: The case for the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:123.

White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 1994;331:250.

Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea

CAPÍTULO 21

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Entender la importancia de conservar la homeostasis de las concentraciones corporales de calcio y fosfato y la forma en que se logra tal objetivo.
- Describir los "fondos comunes" de calcio, su rapidez de recambio y los órganos que intervienen básicamente para regular el desplazamiento de calcio entre sus sitios de reserva.
- Definir los mecanismos de absorción y excreción de calcio y fosfatos.
- Identificar las hormonas principales y otros factores que regulan la homeostasis de calcio y fosfatos, sus sitios de síntesis y los tejidos en que se manifiestan sus efectos.
- Definir la anatomía básica de los huesos.
- Identificar las células y las funciones que desempeñan en la formación y la resorción óseas.

INTRODUCCIÓN

El calcio es una molécula esencial para el envío de señales intracelulares y desempeña otras funciones fuera de las células; por tales razones, es de importancia decisiva el control de sus concentraciones en el organismo. Los componentes del sistema que conservan la homeostasis de dicho ion incluyen tipos celulares que perciben cambios en la concentración extracelular de ese elemento y que liberan hormonas que lo regulan, así como los tejidos en los cuales se manifestarán sus efectos como los riñones, los huesos y los intestinos, los cuales reaccionan por medio de cambios en la movilización, excreción o captación de calcio. La regulación del metabolismo del calcio depende fundamentalmente de tres hormonas. La **hormona paratiroidea** (**PTH**) es secretada por las glándulas paratiroideas y tiene como acción principal movilizar calcio del hueso y aumentar la excreción de fosfatos por la orina. El **1,25-dihidroxicolecalciferol** es una hormona esteroide formada a partir de la vitamina D por hidroxilaciones sucesivas en el hígado y los riñones. Su acción principal es incrementar la absorción de calcio en el intestino. La **calcitonina**, hormona hipocalcemiante que en los mamíferos es secretada más bien por células de la glándula tiroidea, inhibe la resorción ósea. Al parecer, la participación de la calcitonina es relativamente pequeña, pero quizá las tres hormonas actúen de manera concertada para conservar la constancia de la calcemia en los líquidos corporales. De modo correspondiente, la homeostasis de fosfatos es de gran importancia en las funciones corporales normales, en particular su inclusión en el trifosfato de adenosina (ATP), su acción como amortiguadores biológicos y su intervención como modificadores de las funciones de las proteínas. Muchos de los sistemas que regulan la homeostasis del calcio contribuyen también a la de los fosfatos, a veces de manera recíproca, situación que se revisa en este capítulo.

METABOLISMO DEL CALCIO Y DEL FÓSFORO

CALCIO

El organismo de un adulto joven contiene, en promedio, 1 100 g (27.5 mol) de calcio del cual 99% se encuentra en el esqueleto. Una parte del calcio plasmático, cuya concentración normal es cercana a 10 mg/100 ml (5 meq/L, 2.5 mmol/L) está fijado a proteínas y, la otra parte, se halla en forma difusible (**cuadro 21-1**). En el capítulo 2 se expone la distribución del calcio en el interior de las células y la participación que tiene como molécula de segundo mensajero.

Precisamente el calcio ionizado (Ca^{2+}) libre en los líquidos corporales, desempeña una función vital de segundo mensajero, y es necesario para la coagulación de la sangre, contracción muscular y la función de los nervios. La disminución del calcio extracelular ejerce

CUADRO 21-1 Distribución (mg/100 ml) del calcio en el plasma humano normal

Calcio total difusible		**5.36**
Ionizado (Ca^{2+})	4.72	
En complejo con HCO_3^-, citrato, etc.	0.64	
Calcio total no difusible (fijado a proteína)		**4.64**
Fijado a albúmina	3.68	
Fijado a globulina	0.96	
Calcio plasmático total		**10.00**

un efecto excitador neto en células nerviosas y musculares *in vivo* (caps. 4 y 5); el resultado es la **tetania hipocalciémica**, que se caracteriza por espasmos extensos del músculo estriado, que comprende en particular aquéllos de las extremidades y la laringe. El laringoespasmo puede ser tan intenso que obstruya las vías respiratorias y cause asfixia letal. El calcio también interviene de manera imprescindible en la coagulación de la sangre (cap. 31), pero *in vivo* podría ocurrir tetania letal si disminuyeran sus concentraciones al grado de que esa reacción no se produjera.

La magnitud de la fijación de calcio por parte de proteínas plasmáticas es proporcional a la cantidad de las mismas en el plasma; por tal razón, es importante conocer dicha concentración cuando se valore el calcio plasmático total. Otros electrólitos y el pH también participan en la cifra de calcio libre. Por ejemplo, aparecen manifestaciones de tetania con concentraciones de calcio total más altas, si la persona muestra hiperventilación y con ello tiende a la alcalosis, es decir, incremento del pH plasmático. Cuando surge tal situación (pH alto), hay mayor ionización de las proteínas plasmáticas, por lo que se cuenta con más aniones proteínicos que se unen al calcio.

El calcio óseo se encuentra de dos maneras: como "reservorio" de intercambio fácil y como depósito común de mayor magnitud del mineral estable cuyo intercambio es lento. El calcio en los huesos es modificado por dos sistemas homeostáticos interactuantes, pero independientes. Uno de ellos regula el calcio plasmático e interviene en el desplazamiento de alrededor de 500 mmol de calcio al día, los cuales salen y entran del reservorio de intercambio fácil en los huesos (fig. 21-1). El otro sistema abarca la remodelación ósea, por la interacción constante de la resorción y el depósito de hueso (véase el párrafo siguiente). Sin embargo, el intercambio del ion entre el plasma y el depósito común estable es sólo de casi 7.5 mmol/día.

El calcio es transportado a través del borde "en cepillo" de las células epiteliales del intestino, por medio de los conductos conocidos como potenciales transitorios de receptor de tipo 6 vanilloide (TRPV6), y se fija a una proteína intracelular conocida como calbindina-D_{9k}; ésta tiene como función secuestrar el calcio absorbido para no alterar los procesos de señalización epitelial en los cuales participa dicho ion. De ese modo, el calcio que se absorbe llega a la membrana basolateral de la célula epitelial, de donde éste es transportado por la corriente sanguínea por intervención de un intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX1) o ATPasa que depende de Ca^{2+}. Sin embargo, hay que destacar que estudios recientes señalan que persiste captación intestinal moderada de calcio incluso en ausencia de TRPV6 y de calbindina-D_{9k}, lo cual sugiere que posiblemente en dicho proceso crítico intervienen vías adicionales. El proceso global de transporte es regulado por el 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase adelante); aún más, conforme aumenta la captación de calcio, las cifras de esta variante de la vitamina D disminuyen, en reacción a la hipercalcemia.

El calcio plasmático se filtra en los riñones; de este líquido de filtración se resorbe 98 a 99%. En promedio, 60% de la resorción se produce en los túbulos proximales y el resto en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal. La resorción en este último depende del conducto TRPV5 vinculado con el conducto TRPV6 expuesto, y cuya expresión es controlada por la hormona paratiroidea.

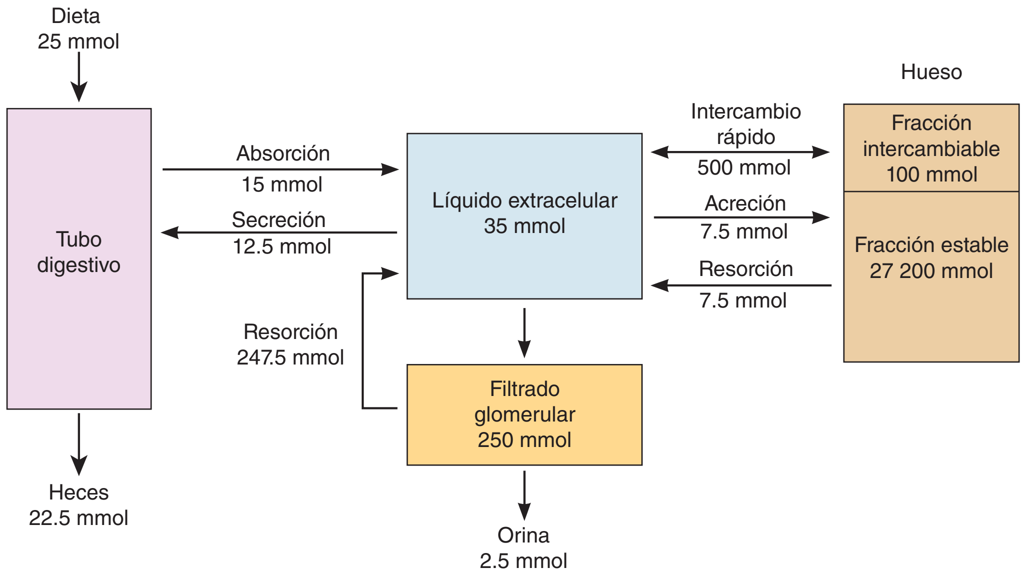


FIGURA 21-1 Metabolismo de calcio en el ser humano adulto. La ingestión típica diaria de 25 mmol de calcio (1 000 mg) se reparte entre varios compartimientos corporales. Obsérvese que la mayor parte del calcio corporal está en los huesos en un fondo común que se puede intercambiar sólo lentamente con el presente en el líquido extracelular (ECF).

FÓSFORO

El fosfato es parte del ATP, el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el 2,3-difosfoglicerato, de muchas proteínas y otros compuestos vitales. La fosforilación y la desfosforilación de proteínas intervienen en la regulación de la función celular (cap. 2); por ello, no es de sorprender, a semejanza del calcio, la presencia de una regulación muy precisa en el metabolismo de los fosfatos. El fósforo total en el organismo es de 500 a 800 g (16.1 a 25.8 mol), de esa cantidad 85 a 90% se encuentra en los huesos. El fósforo total en plasma comprende alrededor de 12 mg/100 ml; de éste, 66% se localiza en los compuestos orgánicos y el resto es fósforo inorgánico (P_i), más bien como PO_4^{3-}, HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. La cantidad de fósforo que penetra normalmente a los huesos es de casi 3 mg (97 µmol)/kg/día, y sale una cantidad equivalente por medio de la resorción.

El fósforo inorgánico en el plasma se filtra en los glomérulos; de la porción filtrada se resorbe 85 a 90%. Gran parte de la resorción se hace por transporte activo en el túbulo proximal, en el que participan dos cotransportadores dependientes de fósforo inorgánico dependiente de sodio, el NaP_i-IIa y el NaP_i-IIc. El primer cotransportador es inhibido de manera poderosa por la hormona paratiroidea la cual origina su internalización y desintegración; con esto, disminuye la resorción del fósforo inorgánico en riñones (véase adelante).

El fósforo inorgánico se absorbe en el duodeno e intestino delgado. Es captado por un transportador similar al que actúa en los riñones, NaP_i-IIb, el cual se vale de la concentración baja de sodio intracelular establecida por la ATPasa de sodio y potasio en la membrana basolateral de células del epitelio intestinal, a la carga de fósforo inorgánico contra su gradiente de concentración. Sin embargo, se desconoce la vía por la cual sale el fósforo inorgánico y pasa a la corriente sanguínea. Muchos estímulos que intensifican la absorción de calcio, incluido el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también aumentan la absorción de fósforo inorgánico a través de la mayor expresión de NaP_i-IIb, su inserción en la membrana apical del enterocito o por ambos mecanismos.

VITAMINA D Y LOS HIDROXICOLECALCIFEROLES

ASPECTOS QUÍMICOS

El transporte activo de calcio y fosfatos desde los intestinos lo intensifica un metabolito de la **vitamina D**. Se utiliza el término "vitamina D" para nombrar un grupo de esteroles muy afines que se generan por acción de la luz ultravioleta en algunas provitaminas (fig. 21-2). La vitamina D_3, llamada también colecalciferol, se produce en la piel de los mamíferos a partir del 7-dehidrocolesterol, por la acción de la luz solar. La reacción incluye la formación rápida de previtamina D_3 que es transformada más lentamente en vitamina D_3; esta última y sus derivados hidroxilados son transportados al plasma, fijados a una globulina mediante una proteína transportadora de vitamina D (DBP). El organismo también recibe la vitamina por medio de los alimentos.

La vitamina D_3 se metaboliza por enzimas que pertenecen a la superfamilia del citocromo P450 (CYP) (caps. 1 y 28). En el hígado, dicha vitamina es convertida en **25-hidroxicolecalciferol** (calcidiol, 25-OHD$_3$); en las células de los túbulos proximales de los riñones, la sustancia mencionada es convertida en el metabolito más activo, el **1,25-dihidroxicolecalciferol**, llamado también calcitriol o 1,25-$(OH)_2D_3$. Dicha sustancia también es elaborada en la placenta, en los queratinoci-

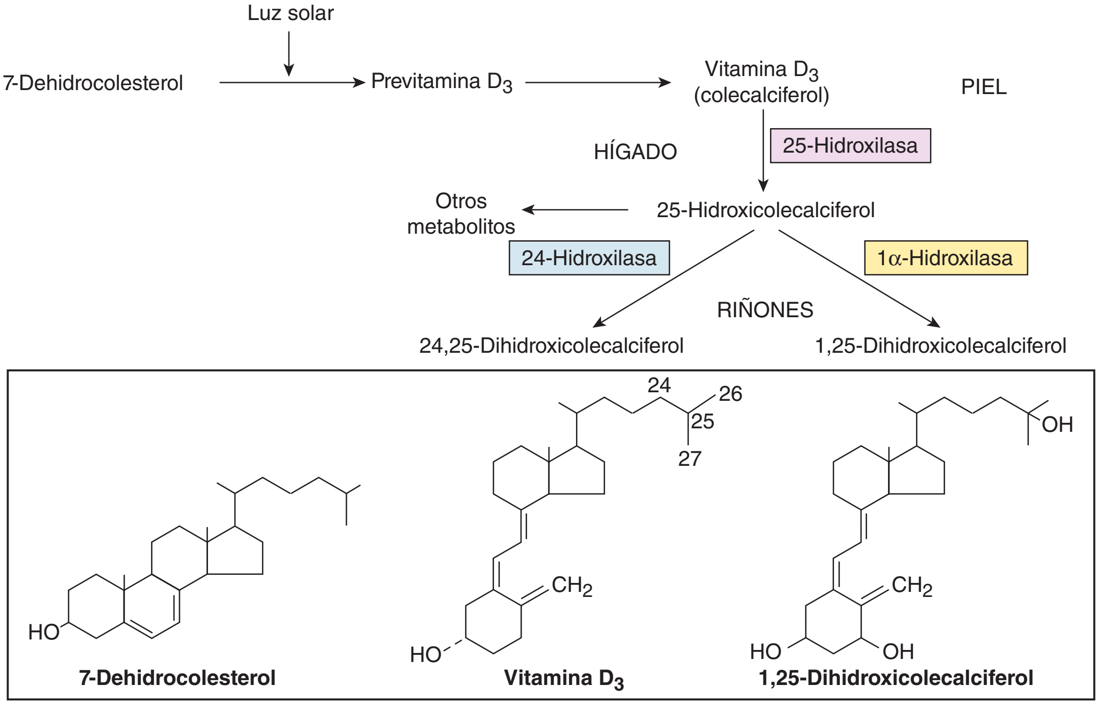


FIGURA 21-2 Formación e hidroxilación de la vitamina D_3. En el hígado, se produce la 25-hidroxilación y en los riñones ocurren otras hidroxilaciones. También se incluyen en el recuadro las estructuras de 7-dehidrocolesterol, vitamina D_3 y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

tos de la piel y por los macrófagos. El valor plasmático normal de 25-hidroxicolecalciferol es de casi 30 ng/ml y el de 1,25-dihidroxicolecalciferol es de 0.03 ng/ml (casi 100 pmol/L). En los riñones también se produce el metabolito menos activo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol (fig. 21-2).

MECANISMO DE ACCIÓN

El 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la expresión de diversos productos génicos que intervienen en el transporte de calcio y su biotransformación a través de su receptor, el cual actúa como regulador transcriptivo, unido a su ligando. Un grupo es la familia de proteínas de la **calbindina-D**; son miembros de la superfamilia de la troponina C de proteínas fijadoras de calcio, que también incluye la calmodulina (cap. 2). Las calbindinas-D están presentes en intestino, cerebro y riñones de seres humanos. En el epitelio intestinal y otros tejidos son inducidas dos calbindinas: la D_{9K} y la D_{28K} con pesos moleculares de 9 000 y 28 000, respectivamente. El 1,25-dihidroxicolecalciferol también aumenta el número de moléculas de Ca^{2+}-ATPasa y TRPV6 en las células intestinales y de esta manera la capacidad global de absorber el calcio de los alimentos.

Además de incrementar la absorción de calcio por el intestino, el 1,25-dihidroxicolecalciferol facilita su resorción en riñones al elevar la expresión de TRPV5 en los túbulos proximales, al intensificar la actividad sintética de los osteoblastos y al ser necesario para la calcificación normal de la matriz ósea (Recuadro clínico 21-1). La estimulación de los osteoblastos origina un incremento secundario en la actividad de los osteoclastos (véase adelante).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS

Al parecer no existe una regulación que sea precisa en la síntesis de 25-hidroxicolecalciferol; sin embargo, la elaboración de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones, fenómeno catalizado por la hidroxilasa 1α renal, es regulada por un mecanismo de retroalimentación, por las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfatos (fig. 21-3). Si las concentraciones plasmáticas de calcio son altas, se produce muy poco 1,25-dihidroxicolecalciferol y los riñones generan en lugar de éste, un metabolito relativamente inactivo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol; este efecto del calcio en la generación de 1,25-dihidroxicolecalciferol es el mecanismo que desencadena la adaptación de la absorción del mineral en el intestino (véase antes). Por el contrario, la expresión de hidroxilasa 1α se estimula por la hormona paratiroidea y cuando disminuye la concentración de calcio en plasma, aumenta la secreción de esta hormona. Asimismo, la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol aumenta cuando las concentraciones plasmáticas de fosfatos son bajas y es inhibida si éstas son altas, por un efecto inhibidor directo de los fosfatos en la enzima mencionada (hidroxilasa 1α). El control adicional de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol se obtiene del efecto directo de retroalimentación negativa del metabolito, en la hidroxilasa 1α; de la acción retroalimentaria positiva en la formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol y por acción directa en la glándula paratiroidea para inhibir la expresión de PTH.

En fecha reciente, se ha descubierto que una proteína "antienvejecimiento" llamada Cloto α (nombre de la hija de Zeus en la mitología griega que devanaba el hilo de la vida de los hombres), interviene de manera importante en la homeostasis del calcio y el fósforo, en parte por efectos recíprocos en las concentraciones de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Los ratones con deficiencia de Cloto α mostraron aceleración del envejecimiento, disminución de la densidad de minerales en huesos, calcificaciones e hipercalcemia e hiperfosfatemia. La proteína mencionada interviene de manera importante en la estabilización del sitio de las proteínas de la membrana, que son importantes en la resorción de calcio y fosfato, como TRPV5 y ATPasa de sodio y potasio. De modo similar, la Cloto α intensifica la

RECUADRO CLÍNICO 21-1

Raquitismo y osteomalacia

La hipovitaminosis D causa calcificación deficiente de la matriz ósea y **raquitismo** en niños y **osteomalacia** en adultos. A pesar de la necesidad de 1,25-dihidroxicolecalciferol para la mineralización normal de la matriz ósea, el problema principal en este trastorno es que no llegan suficientes cantidades de calcio y fosfatos a los sitios de mineralización. El cuadro clínico totalmente desarrollado en niños se caracteriza por debilidad y arqueamiento de huesos de las extremidades inferiores, alteraciones de dientes e hipocalcemia. En adultos, el problema no es tan manifiesto. Fue un trastorno bastante frecuente cuando en las ciudades neblinosas las personas no recibían cantidades adecuadas de rayos solares, pero hoy en día esta anomalía depende más a menudo de la ingestión inadecuada de las provitaminas, en las cuales actúa la luz solar en la piel. Dichos casos mejoran con el suministro de vitamina D. El trastorno también puede provenir de las mutaciones inactivadoras de la hidroxilasa 1α renal o de nefropatías o hepatopatías graves, situaciones en las cuales no hay respuesta a la vitamina D, pero sí una respuesta normal al 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo de tipo I resistente a vitamina D**). En casos poco comunes proviene de mutaciones inactivadoras en el gen del receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo de tipo II resistente a la vitamina D**), situación en la que hay una respuesta deficiente a dicha vitamina y al 1,25-dihidroxicolecalciferol.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Como ya se describió, el tratamiento de las entidades patológicas mencionadas depende de su base bioquímica. El enriquecimiento sistemático de la leche con vitamina D ha disminuido en gran medida la aparición de raquitismo en países del hemisferio occidental, pero el problema persiste entre varias enfermedades comunes de la niñez en países en desarrollo. En niños afectados gravemente puede ser necesaria la cirugía ortopédica.

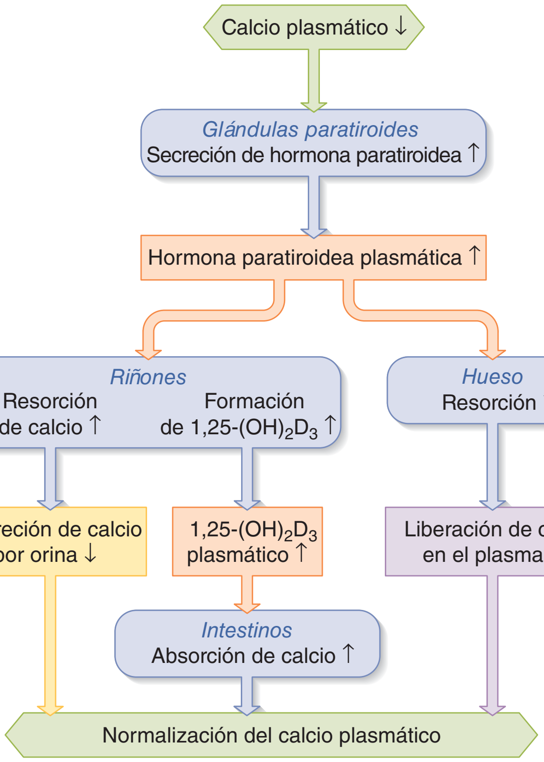

Calcio plasmático ↓
Glándulas paratiroides
Secreción de hormona paratiroidea ↑
Hormona paratiroidea plasmática ↑
Riñones
Resorción de calcio ↑
Formación de 1,25-(OH)$_2$D$_3$ ↑
Hueso
Resorción ↑
Excreción de calcio por orina ↓
1,25-(OH)$_2$D$_3$ plasmático ↑
Liberación de calcio en el plasma ↑
Intestinos
Absorción de calcio ↑
Normalización del calcio plasmático

FIGURA 21-3 Efectos de la hormona paratiroidea y el 1,25-dihidroxicolecalciferol en la homeostasis total de calcio corporal. La disminución del calcio plasmático estimula la secreción de la hormona paratiroidea, que a su vez origina conservación de calcio y producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones, y esto último también incrementa la captación de calcio por los intestinos. La PTH también libera calcio del fondo común de intercambio fácil en el hueso. Todas las acciones mencionadas restauran el calcio plasmático normal. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2006.)

actividad de otro elemento, el factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23), en su receptor. Este factor disminuye la expresión de NaP$_i$-IIa y de NaP$_i$-IIc en riñones e inhibe la producción de hidroxilasa 1α, con lo cual reduce los valores de 1,25-dihidroxicolecalciferol (Recuadro clínico 21-1).

GLÁNDULAS PARATIROIDES

ANATOMÍA

Los seres humanos casi siempre tienen cuatro glándulas paratiroides: dos dentro de los polos superiores de la tiroides y dos en los polos inferiores (fig. 21-4). Cada glándula paratiroides es un disco con abundantes vasos, que miden 3 × 6 × 2 mm, el cual contiene dos tipos de células (fig. 21-5). Las **células principales** abundantes, que presentan un notable aparato de Golgi y además, retículo endoplásmico y gránulos secretores, que sintetizan y secretan la **hormona paratiroidea** (**PTH**). Las **células oxífilas**, de mayor tamaño y en menor cantidad, contienen gránulos oxífilos y numerosas mitocondrias en su citoplasma. En los seres humanos antes de la pubertad se detectan pocas células oxífilas y con el paso del tiempo aumenta su número.

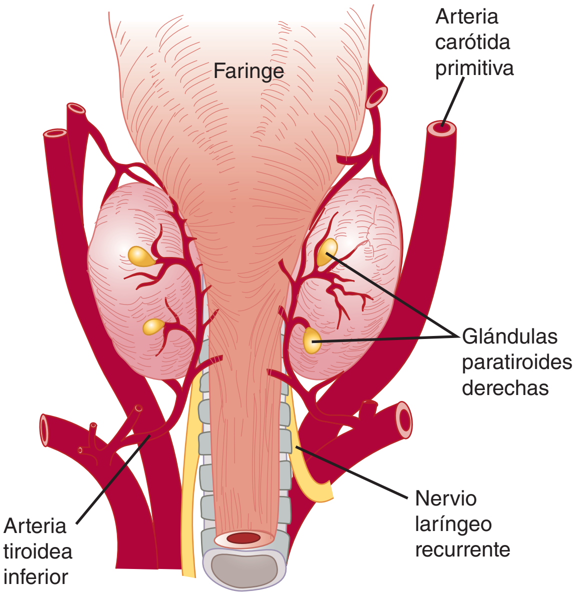

Faringe
Arteria carótida primitiva
Glándulas paratiroides derechas
Nervio laríngeo recurrente
Arteria tiroidea inferior

FIGURA 21-4 Glándulas paratiroides del ser humano vistas desde la cara posterior. Las glándulas son pequeñas estructuras adheridas a la cara posterior de la glándula tiroidea.

Se desconoce su función. Las consecuencias de la pérdida de las glándulas paratiroides se exponen en el Recuadro clínico 21-2.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA HORMONA PARATIROIDEA

En seres humanos, esta hormona es un polipéptido lineal con peso molecular de 9 500 el cual contiene 84 residuos aminoácidos (fig. 21-6). Se sintetiza como parte de una molécula de mayor tamaño que contiene 115 residuos aminoácidos (**preproPTH**). Al penetrar dicha molécula grande en el retículo endoplásmico, una secuencia determinante o líder se separa de la terminación amino, para formar el polipéptido de 90 aminoácidos, **proPTH**. En el aparato de Golgi,

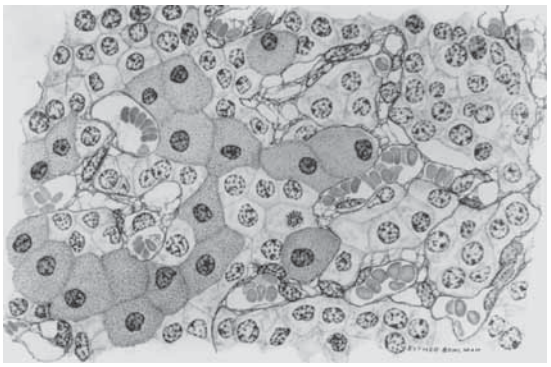


FIGURA 21-5 Imagen histológica de las paratiroides humanas. (Imagen reducida 50% de × 960). Las células pequeñas son las principales; las células grandes con puntos (en particular se destacan en el ángulo inferior izquierdo de la imagen) son las oxífilas. (Con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology*, 11th ed. Saunders, 1986.)

RECUADRO CLÍNICO 21-2

Efectos de la paratiroidectomía

En ocasiones, durante operaciones en la glándula tiroides, se produce de forma inadvertida la paratiroidectomía, que tiene graves consecuencias porque la hormona paratiroidea es esencial para la vida. Después de paratiroidectomía se advierte una disminución constante en la calcemia. Aparecen signos de hiperexcitabilidad neuromuscular seguidos de tetania hipocalcémica florida (consúltese el texto). Las concentraciones plasmáticas de fosfato por lo común aumentan conforme disminuyen las de calcio en dicho líquido. Los síntomas por lo común aparecen dos o tres días después de la operación, pero tal vez no ocurran por semanas o más. Los signos de la tetania en seres humanos incluyen el **signo de Chvostek**, contracción rápida de músculos faciales ipsolaterales, que se desencadena al percutir el trayecto del nervio facial en el ángulo del maxilar inferior; y el **signo de Trousseau**, espasmo de los músculos de la extremidad superior, que origina flexión de la muñeca y el pulgar con extensión de los demás dedos. En personas con tetania de poca intensidad en quienes no se manifiestan los espasmos, a veces se obtiene el signo de Trousseau al ocluir la circulación durante unos minutos por medio del manguito de un esfigmomanómetro.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento se basa en reponer la PTH que hubiera sido producida de manera normal por las glándulas faltantes. Las inyecciones de PTH se aplican para corregir las anomalías químicas, para que desaparezcan los síntomas. Las inyecciones de sales de calcio también producen alivio temporal.

seis residuos adicionales (aminoácidos) son separados de la terminación amino de proPTH, y el polipéptido de 84 aminoácidos hormona paratiroidea es empacado en gránulos secretores y liberado como el principal producto secretado por las células principales.

La cifra plasmática normal de hormona paratiroidea intacta es de 10 a 55 pg/ml; su vida media es de casi 10 min y el polipéptido secretado es desdoblado rápidamente por las células de Kupffer en el hígado, en fragmentos que tal vez sean biológicamente inactivos. La siguiente fase es la eliminación de hormona paratiroidea y los fragmentos mencionados por los riñones. Los inmunoanálisis actuales para identificar PTH están diseñados sólo para medir PTH en su forma madura (con 84 aminoácidos) y no los fragmentos mencionados, para lograr una medición precisa de PTH activa.

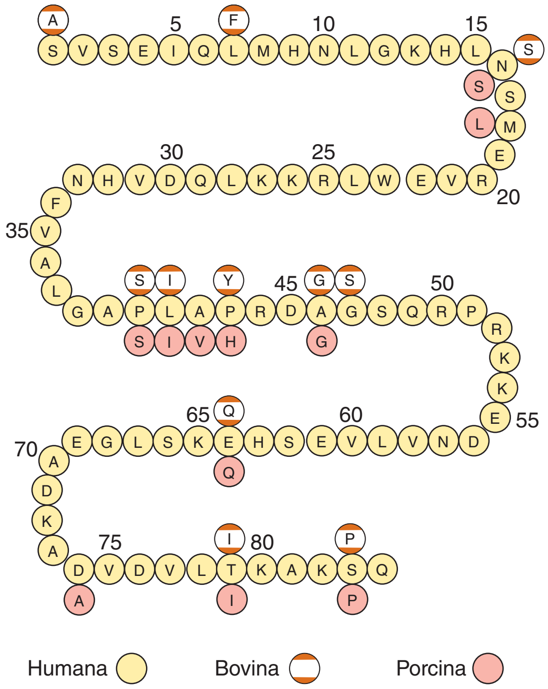


FIGURA 21-6 Hormona paratiroidea. Los símbolos que se encuentran por arriba y por debajo de la hormona humana indican los sitios donde difieren los residuos aminoácidos en las hormonas bovina y porcina. (Con autorización de Keutmann HT, et al: Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. Biochemistry 1978; 17:5723. Copyright © 1978 by the American Chemical Society.)

ACCIONES

La hormona paratiroidea actúa de manera directa en los huesos a fin de incrementar su resorción y movilizar calcio. Además de aumentar las concentraciones plasmáticas de dicho ion, la hormona acrecienta la excreción de fosfatos por la orina y como consecuencia, disminuye la concentración plasmática de éstos; dicha **acción fosfatúrica** depende de la disminución de la resorción de fosfato a través de los efectos en NaP_i-IIa en los túbulos proximales, como se expuso en párrafos anteriores. La hormona paratiroidea también intensifica la resorción de calcio en los túbulos distales, a pesar de que en la orina la excreción de dicho ion suele aumentar en el hiperparatiroidismo, porque el incremento en la carga de calcio filtrado rebasa el efecto en la resorción (Recuadro clínico 21-3). La hormona paratiroidea también intensifica la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, el cual aumenta la absorción de calcio en el intestino. En una escala cronológica más larga, la hormona paratiroidea estimula osteoblastos y osteoclastos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Hoy en día, se acepta la posible existencia de al menos tres receptores distintos de hormona paratiroidea; uno también fija la proteína relacionada con esta última (PTHrP; véase adelante) y se le conoce como receptor de hPTH/PTHrP. Un segundo receptor, el PTH2 (hPTH2-R), no se liga al PTHrP y se encuentra en cerebro, placenta y páncreas. Además, hay datos acerca de un tercer receptor, el CPTH, que reacciona con la terminación carboxilo y no con la amino de la hor-

RECUADRO CLÍNICO 21-3

Enfermedades por exceso de hormona paratiroidea

El hiperparatiroidismo proveniente de hipersecreción de un tumor paratiroideo funcional en seres humanos se caracteriza por hipercalcemia e hipofosfatemia. Las personas con adenomas secretores de hormona paratiroidea casi nunca tienen síntomas y el trastorno se detecta cuando se mide el calcio plasmático en una exploración física sistemática. Sin embargo, surgen cambios pequeños de la personalidad y a veces se forman cálculos renales de calcio. En situaciones como nefropatías crónicas y raquitismo, en las cuales por largo tiempo disminuye la concentración de calcio plasmático, la estimulación de las glándulas paratiroides ocasiona hipertrofia compensadora en las mismas e hiperparatiroidismo secundario. La concentración plasmática de calcio disminuye en las nefropatías crónicas, sobre todo porque los riñones enfermos pierden su habilidad para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por último, las mutaciones en el gen del receptor de calcio (CaR) causan cambios predecibles a largo plazo en la calcemia. Las personas heterocigotas respecto de las mutaciones inactivadoras tienen hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, trastorno en el que hay un incremento moderado crónico de las concentraciones de Ca^{2+} por inhibición retroalimentaria de la secreción de hormona paratiroidea, cuando disminuye el nivel de calcio. Las concentraciones de hormona paratiroidea plasmáticas son normales o incluso altas. Sin embargo, los niños homocigotos respecto de las mutaciones inactivadoras terminan por mostrar en fase neonatal hiperparatiroidismo primario grave. Por lo contrario, las personas con mutaciones que incrementan la función del gen mencionado muestran hipocalcemia hipercalciúrica familiar, por la mayor sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio plasmático.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La paratiroidectomía subtotal puede ser necesaria en sujetos que terminan por mostrar un adenoma o hiperplasia paratiroidea con hipercalcemia acompañante y manifestaciones resultantes. Sin embargo, la enfermedad de las paratiroides suele ser benigna o de evolución lenta, razón por la cual la cirugía es un punto controvertido en muchos enfermos y se le reserva típicamente para sujetos que han presentado complicaciones letales del trastorno.

mona paratiroidea. Los dos receptores se acoplan a G_s y por medio de esta proteína G heterotrimérica activan la adenilil ciclasa y así aumentan el nivel de cAMP intracelular. El receptor de hPTH/PTHrP también activa PLC a través de G_q, con lo que incrementa las concentraciones de calcio intracelular y activa la proteína cinasa C (fig. 21-7). Sin embargo, no hay certeza de la forma en que estos segundos mensajeros modifican el calcio óseo.

En la enfermedad llamada **seudohipoparatiroidismo**, surgen todas las manifestaciones del hipoparatiroidismo, pero la concentración circulante de PTH es normal o incluso mayor. Los tejidos no reaccionan a la hormona, por lo que se piensa que es un trastorno centrado en el receptor. Se conocen dos modalidades; en la más frecuente, surge una disminución congénita de 50% de la actividad de la proteína G heterotrimérica estimuladora y la hormona paratiroidea no genera un incremento normal en la concentración de cAMP. Otra modalidad distinta y menos frecuente incluye una respuesta de cAMP, pero la acción fosfatúrica de la hormona es deficiente.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El calcio ionizado circulante actúa de manera directa en las glándulas paratiroides por un mecanismo de retroalimentación negativa con el objeto de regular la secreción de PTH. El elemento clave de dicha regulación es el receptor de calcio (CaR) de la membrana celular. La activación de dicho receptor acoplado a proteína G origina en muchos tejidos recambio de fosfoinosítida. En las paratiroides, su activación inhibe la secreción de hormona paratiroidea. De ese modo, si son altas las concentraciones de calcio en plasma, hay inhibición de la secreción de hormona paratiroidea y se deposita calcio en los huesos; si la concentración es baja, aumenta la secreción de la hormona y se moviliza calcio de los huesos.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa de manera directa en las glándulas paratiroides para reducir el mRNA de preproPTH. La mayor concentración plasmática de fosfatos estimula la secreción de hormona paratiroidea al disminuir las concentraciones plasmáticas de calcio libre e inhibir la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. También se necesita magnesio para conservar las respuestas secretoras paratiroideas normales. El decremento de la liberación de hor-

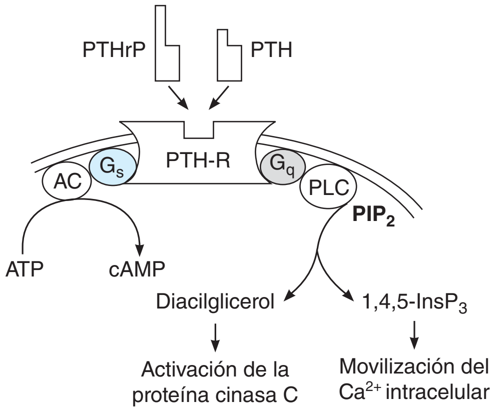

PTHrP
PTH
PTH-R
G_s
G_q
AC
PLC
PIP_2
ATP
cAMP
Diacilglicerol
1,4,5-$InsP_3$
Activación de la proteína cinasa C
Movilización del Ca^{2+} intracelular

FIGURA 21-7 Vías de transducción de señales activadas por la hormona paratiroidea o por la fijación de proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) al receptor hPTH/hPTHrP. Aumenta el nivel intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) por medio de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) y adenilil ciclasa (AC). Las concentraciones de diacilglicerol y de trifosfato de inositol (IP_3) (1,4,5-$InsP_3$) aumentan por intervención de G_q y fosfolipasa C (PLC). PIP_2, 4,5-difosfato de fosfatidilinositol; ATP, trifosfato de adenosina. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (editors): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.)

mona paratiroidea, además de la menor respuesta de los órganos efectores a su acción, explica la hipocalcemia que a veces aparece en la hipomagnesemia (Recuadros clínicos 21-2 y 21-3).

PROTEÍNA RELACIONADA CON HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP)

Esta proteína, que también posee actividad de hormona paratiroidea, es producida por muchos tejidos en el organismo. Posee 140 residuos aminoácidos, en comparación con 84 de la hormona paratiroidea y es codificada por un gen en el cromosoma humano 12, en tanto a la hormona paratiroidea la codifica un gen en el cromosoma 11. La PTHrP y la PTH tienen homología notable en sus terminaciones amino y ambas se fijan al receptor hPTH/PTHrP, aunque sus efectos fisiológicos son totalmente diferentes. Cabría buscar una explicación de lo anterior a pesar de que se fijen al mismo receptor. Por una parte, la PTHrP es básicamente un factor paracrino, y actúa en un punto muy cercano al punto en que es producido; tal vez la hormona paratiroidea circulante no llegue a algunos de esos sitios (por lo menos). En segundo término, pueden surgir diferencias conformacionales leves, al unirse hormona paratiroidea, y no PTHrP a su receptor, a pesar de sus semejanzas estructurales. Otra posibilidad es la acción de una u otra hormona en receptores adicionales más selectivos.

La PTHrP posee un efecto notable en el crecimiento y el desarrollo del cartílago en el feto. Aquellos ratones en los cuales se han bloqueado ambos alelos del gen de la PTHrP, muestran graves deformidades esqueléticas y mueren poco después de nacer. Por otra parte, en animales normales, los condrocitos estimulados por dicha hormona proliferan y se inhibe su diferenciación terminal. La PTHrP también es expresada en el cerebro, en donde algunos datos indican que inhibe el daño excitotóxico en las neuronas en desarrollo. Además existen pruebas de su intervención en el transporte de calcio en la placenta. Se identifica también la PTHrP en los queratinocitos de la piel, en el músculo liso y en los dientes; en ellos, ésta se identifica en el epitelio del esmalte que recubre cada pieza dental. Si no aparece PTHrP, no hay erupción de dichas piezas.

HIPERCALCEMIA DE LOS CÁNCERES

La hipercalcemia es una complicación metabólica frecuente de los cánceres. En promedio, 20% de quienes la presentan tiene metástasis en huesos, las cuales originan dicho exceso de calcio por erosión ósea (**hipercalcemia osteolítica local**). Las pruebas sugieren que dicha erosión es producida por las prostaglandinas como la E_2 surgidas del tumor. La hipercalcemia en el 80% restante de los pacientes depende del incremento de las concentraciones circulantes de PTHrP (**hipercalcemia humoral de cánceres**). Los tumores que causan dicha hipersecreción incluyen los cánceres de mama, riñones, ovarios y piel.

CALCITONINA

ORIGEN

En los perros, la perfusión de la región tiroparatiroidea con soluciones que contenían altas concentraciones de calcio originó disminuciones de la calcemia periférica y después de producir daño en la región anterior, las soluciones de calcio en goteo ocasionaron un incremento todavía mayor en el calcio plasmático, que en los animales testigo. Las observaciones anteriores y otras más permitieron identificar que la hormona hipocalcémica y también la hipercalcémica eran secretadas por estructuras del cuello. Aquélla con la primera acción recibía el nombre de **calcitonina**; en animales, ésta es elaborada por las **células parafoliculares** de la tiroides, las cuales también se conocen como células claras o C.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La calcitonina humana tiene un peso molecular de 3 500 y contiene 32 residuos aminoácidos. Su secreción aumenta cuando la glándula tiroidea se expone a concentraciones plasmáticas de calcio de casi 9.5 mg/100 ml. Por arriba de dicha cifra, la calcitonina plasmática guarda proporcion directa con el calcio plasmático. Los agonistas adrenérgicos β, la dopamina y los estrógenos también estimulan la secreción de calcitonina. Hay informes de que la gastrina, la colecistocinina (CCK), el glucagon y la secretina estimulan la secreción de calcitonina, pero el estímulo más potente es la gastrina (cap. 25). Como consecuencia, las concentraciones de calcitonina en plasma aumentan en el síndrome de Zollinger-Ellison y en la anemia perniciosa (cap. 25). Sin embargo, la dosis de gastrina necesaria para estimular la secreción de calcitonina es suprafisiológica y no surge después del consumo de alimentos en sujetos normales, de modo que quizás el calcio alimenticio en el intestino no induzca la secreción de una hormona hipocalcemiante antes de absorber dicho ion. De cualquier manera, las acciones de las calcitoninas son breves porque su vida media es menor de 10 min en seres humanos.

ACCIONES

En huesos y riñones, se identifican receptores de calcitonina; esta última reduce las concentraciones de calcio y fosfatos circulantes; su efecto hipocalcemiante lo logra por inhibición de la resorción de hueso, acción que es directa, y la hormona inhibe *in vitro* la actividad de los osteoclastos; también incrementa la excreción de calcio por la orina.

No se sabe a ciencia cierta la acción fisiológica de la calcitonina. Es poca la cantidad de ésta en la tiroides de seres humanos; después de la extirpación de esta última, la densidad ósea y la calcemia son normales, en la medida en que se encuentren intactas las glándulas paratiroides. Además, después de la tiroidectomía, se advierten sólo anomalías transitorias de la homeostasis del calcio cuando se inyecta una "carga" de dicho ion; lo anterior se puede explicar en parte por la secreción de calcitonina a partir de tejidos distintos del tiroides. Sin embargo, hay aceptación general de que dicha hormona ejerce efecto escaso perdurable en la concentración de calcio plasmático en animales y seres humanos adultos. Además, a diferencia de la hormona paratiroidea y del 1,25-dihidroxicolecalciferol, al parecer la calcitonina no participa en la homeostasis de fosfatos. Aún más, aquellas personas con carcinoma medular de la glándula tiroidea tienen concentraciones muiy altas de calcitonina circulante, pero ningún síntoma atribuible de modo directo a la hormona y sus huesos son esencialmente normales. No se ha descrito síndrome alguno causado por deficiencia de calcitonina. Sujetos jóvenes secretan mayor cantidad de la hormona y ésta tal vez participe en el desarrollo del esqueleto. Además, quizá proteja los huesos de mujeres embarazadas contra la pérdida excesiva de calcio durante la gestación. Las reservas de calcio disminuyen de modo importante por la formación ósea en el lactante y el amamantamiento; en el embarazo aumentan las concentraciones plasmáticas de 1,25-dihidroxicolecalciferol; si no hubiera inhibición simultánea de la resorción ósea por el incremento en la cifra de calcitonina plasmática se originaría mayor pérdida ósea en la mujer.

RESUMEN DE LAS MECANISMOS DE HOMEOSTASIS DE CALCIO

Se resumen las acciones de las tres hormonas principales que regulan la concentración plasmática de calcio. La PTH incrementa la concentración plasmática de dicho ion al movilizarlo desde el hueso. Incrementa la resorción de Ca^{2+} en los riñones, situación que puede ser superada por incremento en la concentración de Ca^{2+} filtrado. También aumenta la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, sustancia que aumenta la absorción de calcio en los intestinos y también la resorción de dicho ion en los riñones. La calcitonina inhibe la resorción ósea y aumenta la cantidad de calcio en la orina.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y FACTORES HUMORALES EN EL METABOLISMO DE CALCIO

Algunas hormonas, además del 1,25-dihidroxicolecalciferol, la hormona paratiroidea y la calcitonina modifican el metabolismo del calcio. Los **glucocorticoides** disminuyen las concentraciones de calcio plasmático al impedir la formación y la actividad de los osteoclastos, pero a la larga causan osteoporosis al disminuir la formación de hueso e incrementar su resorción; el primer fenómeno lo producen al evitar la síntesis proteínica en los osteoblastos. También disminuyen la absorción de calcio y fosfato en los intestinos y aumentan la excreción de los dos iones por los riñones. La disminución de la calcemia intensifica la secreción de hormona paratiroidea y así se facilita la resorción ósea. La **hormona del crecimiento** aumenta la excreción de calcio por la orina, pero también incrementa la absorción intestinal de dicho ion y este efecto puede ser mayor que el que muestra en la excreción; como resultado hay un equilibrio positivo de calcio.

El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) producido por la acción de la hormona de crecimiento, estimula la síntesis proteínica en los huesos. Como se destaca en otras partes del texto, las **hormonas tiroideas** pueden causar hipercalcemia, hipercalciuria y, en algunos casos, osteoporosis. Esta última alteración puede evitarse mediante los **estrógenos**, los cuales bloquean los efectos estimulantes de algunas citocinas en los osteoclastos. La **insulina** incrementa la formación de hueso, pero en la diabetes no tratada se observa pérdida notable de dicho tejido.

FISIOLOGÍA DEL HUESO

El hueso es una forma especial de tejido conjuntivo con una trama de colágeno impregnado con sales de calcio y fosfato, en particular las **hidroxiapatitas**, cuya fórmula general es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El hueso también interviene en la homeostasis global de calcio y fosfatos. Protege órganos vitales y su rigidez permite la locomoción y el sostén de cargas contra la fuerza de gravedad. En el hueso viejo, se observa resorción constante y formación de tejido nuevo, lo cual hace posible la remodelación, gracias a la cual el hueso reacciona a las grandes fuerzas de tensión y distensión que se le imponen. Es un tejido vivo muy bien vascularizado y tiene un flujo sanguíneo total de 200 a 400 ml de sangre por minuto en seres humanos adultos.

ESTRUCTURA

En niños y adultos, los huesos son de dos tipos: **compacto** o **cortical**, los cuales constituyen las capas más externas de casi todos los huesos (fig. 21-8) y abarcan incluso 80% de los huesos corporales; y **trabecular** o **esponjoso**, dentro del hueso cortical, que comprende el 20% restante del hueso en el organismo. En los huesos compactos, la proporción superficie/volumen es pequeña y los osteocitos se hallan dentro de lagunas; reciben nutrientes por medio de conductillos que se ramifican en todo el hueso compacto (fig. 21-8). La variante trabecular está constituida por espículas o láminas, con una proporción superficie/volumen grande y muchas células se asientan en la superficie de las láminas. Los nutrientes difunden desde el líquido extracelular (ECF) al interior de las trabéculas, pero en el hueso compacto los nutrientes les llegan a través de los **conductos de Havers** (fig. 21-8), los cuales contienen vasos sanguíneos. Alrededor de cada conducto, el colágeno se dispone en capas concéntricas y forma cilindros llamados **osteonas** o **sistemas de Havers**.

La proteína en la matriz ósea es colágeno de tipo I en más de 90%, constituye la principal proteína estructural en tendones y piel. Este colágeno, es igual peso por peso, tiene la misma potencia que el acero, está compuesto de una triple hélice de tres polipéptidos íntimamente unidos. Dos de ellos son polipéptidos α_1 idénticos, codificados por un gen, y el otro es un polipéptido α_2 codificado por otro gen. Los colágenos componen una familia de proteínas vinculadas estructuralmente que conservan la integridad de muchos órganos. Hasta la fecha, se han identificado 15 tipos de colágeno codificados por más de 20 genes distintos.

CRECIMIENTO ÓSEO

En el desarrollo fetal, casi todos los huesos son “modelados” en cartílago, para después osificarse y convertirse en hueso (**formación endocondral**). Las excepciones son las clavículas, los maxilares y algunos huesos del cráneo, en los cuales la formación ósea se produce directamente a partir de células mesenquimatosas (**formación intramembranosa**).

Durante el crecimiento, zonas especializadas en los extremos de cada hueso largo (**epífisis**) se separan del cilindro o diáfisis del hueso por medio de una lámina de cartílago que prolifera activamente, la **lámina epifisiaria** (fig. 21-9). El hueso aumenta su longitud conforme dicha lámina deposita tejido nuevo en el extremo de la diáfisis. La anchura de la lámina epifisiaria es proporcional a la rapidez de crecimiento; dicho parámetro es modificado por diversas hormonas, pero en particular por la hormona hipofisiaria del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina I (cap. 18).

El crecimiento lineal de un hueso se produce durante el lapso en que las epífisis estén separadas de la diáfisis, pero cesa una vez que una y otra regiones se unen (**cierre epifisiario**). Las células de cartílago detienen la proliferación, muestran hipertrofia y secretan el fac-

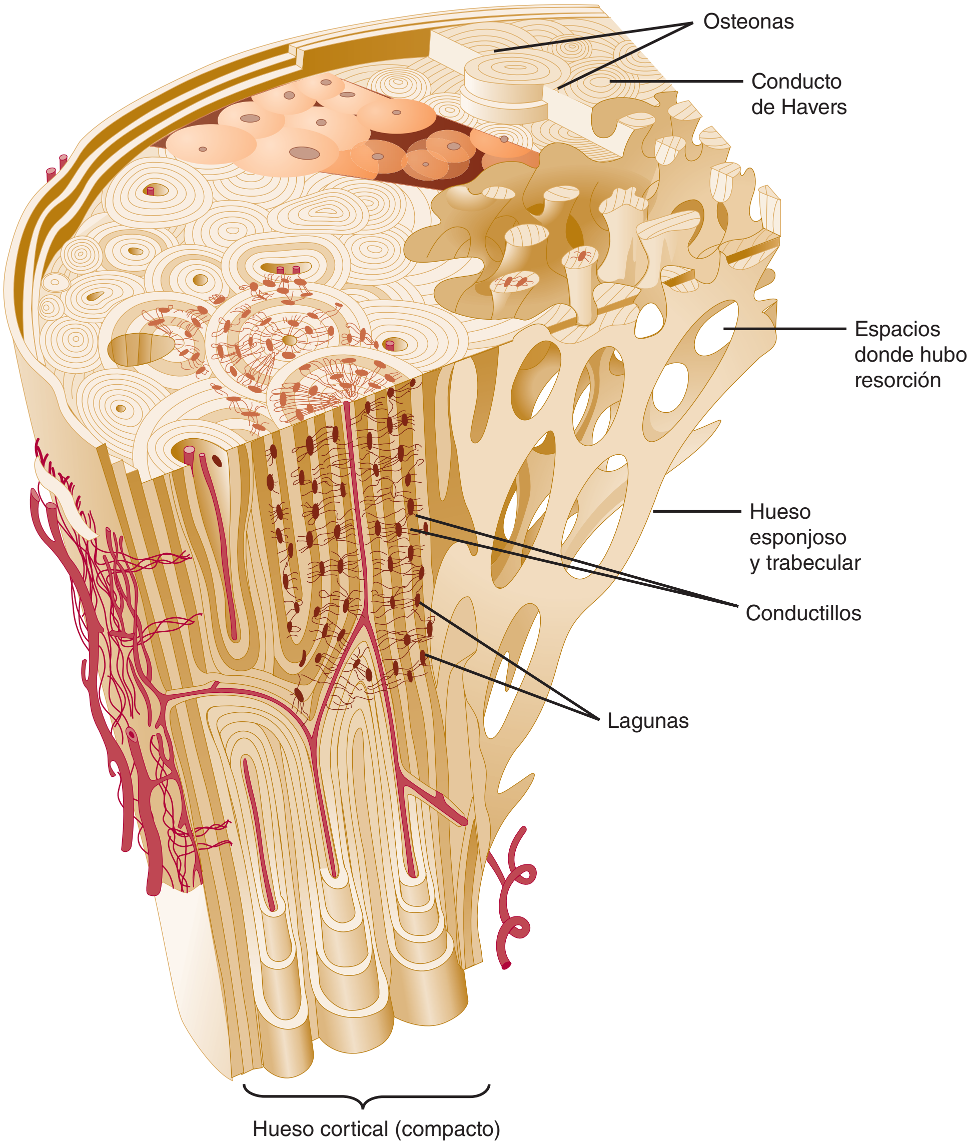

Osteonas
Conducto de Havers
Espacios donde hubo resorción
Hueso esponjoso y trabecular
Conductillos
Lagunas
Hueso cortical (compacto)

FIGURA 21-8 Estructura del hueso compacto y el trabecular. El primero se señala en un corte horizontal (*corte superior*) y el corte vertical (*zona inferior*). (Con autorización de Williams PL et al (editors): *Gray's Anatomy*, 37th ed. Churchill Livingstone, 1989.)

tor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que culmina en la vascularización y la osificación. Las epífisis de diversos huesos se cierran en una sucesión cronológica ordenada y las últimas en hacerlo lo hacen luego de la pubertad. Los profesionales clínicos conocen la edad en que cada una de las epífisis se cierra de manera normal; la edad ósea de un sujeto joven se puede conocer por medio de radiografías del esqueleto, así como detectar las epífisis que aún están abiertas y las que ya se cerraron.

El **periostio** es una membrana fibrosa densa, vascularizada e inervada que cubre la superficie de los huesos; está compuesta de una capa externa de tejido colágeno y otra interna de fibras elásticas finas que incluyen células que tienen la capacidad de contribuir al crecimiento óseo. El periostio cubre todas las superficies del hueso, excepto las revestidas por cartílago (p. ej., las articulaciones) y actúa como sitio de fijación e inserción de ligamentos y tendones. Conforme la persona es mayor el periostio se adelgaza y pierde parte de sus vasos, situación que torna a los huesos más susceptibles de presentar lesiones y enfermedades.

FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEAS

Las células encargadas de la formación de huesos son los **osteoblastos** y, las de la resorción de tal tejido, los **osteoclastos**.

Los osteoblastos son fibroblastos modificados; su desarrollo inicial a partir del mesénquima es igual al de los fibroblastos, con regulación extensa por el factor de crecimiento. Más tarde, contribuyen a su diferenciación factores de transcripción específicos de la osificación, como el Cbfa1/Runx2. La importancia de dicho factor de transcripción en el desarrollo de los huesos se puede conocer en ratones con bloqueo génico de Cbfa1/Runx; en estos ratones, al final de la vida fetal, muestran esqueletos formados totalmente de cartíla-

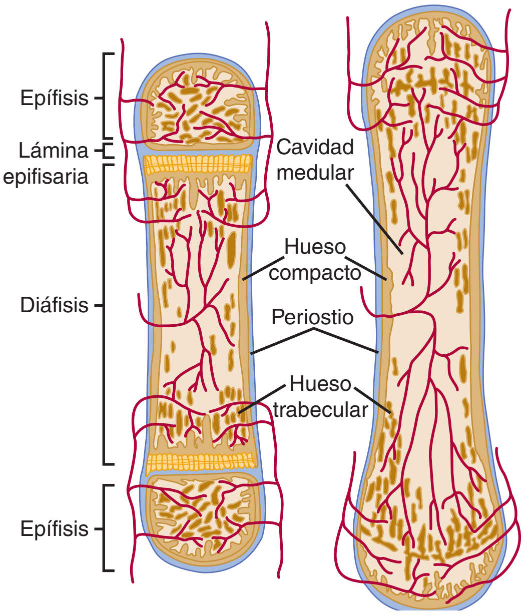


FIGURA 21-9 Estructura de un típico hueso largo antes (*izquierda*) y después (*derecha*) del cierre de la epífisis. Se destaca la redisposición de las células y el crecimiento del hueso conforme se cierra la lámina epifisaria (véase el texto para más detalles).

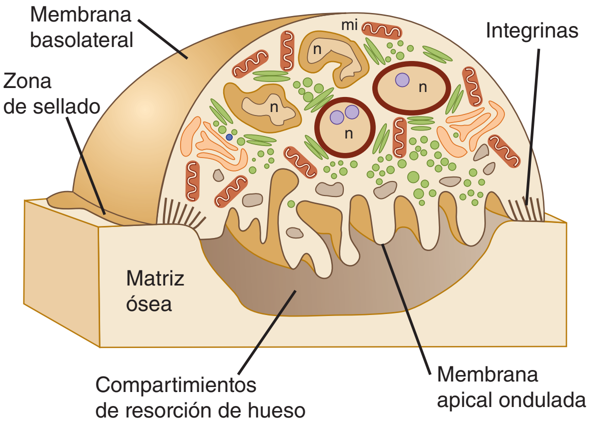


FIGURA 21-10 Los osteoclastos resorben hueso. Los bordes de la célula están sellados íntimamente al hueso y ello permite la secreción de ácido desde la membrana apical "ondulada", y la erosión del hueso por debajo de la célula. Obsérvense los núcleos múltiples (n) y las mitocondrias (mi). (Por cortesía de R Baron.)

go, sin producción de osificación. Los osteoblastos normales pueden depositar colágeno de tipo 1 y constituir hueso nuevo.

Por otra parte, los osteoclastos son miembros de la familia de los monocitos. Las células de estroma de la médula ósea, los osteoblastos y los linfocitos T expresan el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κβ (RANKL) en su superficie. Cuando las células mencionadas se ponen en contacto con monocitos apropiados que expresan el ligando (p. ej., el receptor de RANKL), se activan dos vías señalizadoras diferentes: 1) se produce una interacción entre el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κβ y el activador del receptor del factor nuclear κβ (RANK) entre los dos pares de células; 2) las células no monocíticas secretan el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), el cual se fija a su receptor correspondiente en los monocitos (c-fin). La combinación de los dos fenómenos señalizadores culmina en la diferenciación de monocitos en osteoclastos. Las células precursoras también secretan **osteoprotegerina** (**OPG**), que controla la diferenciación de los monocitos al competir con el activador del receptor del factor nuclear κβ por la unión con el ligando (RANKL).

Los osteoclastos erosionan y absorben hueso ya formado; se adhieren al tejido óseo por medio de las integrinas en una extensión de la membrana llamada **zona de sellado**; de este modo, se genera un área aislada entre el hueso y una parte del osteoclasto. Como paso siguiente, las bombas de protones (las ATPasas que dependen de hidrogeniones) se desplazan de los endosomas a la membrana celular en aposición al área aislada, y la acidifican hasta un pH aproximado de 4.0. Se identifican bombas semejantes de protones en los endosomas y los lisosomas de todas las células eucariotas, pero sólo en otras situaciones escasas penetran en la membrana celular. En este sentido, se hace hincapié en que el espacio "sellado" formado por el osteoclasto se asemeja a un gran lisosoma. El pH ácido disuelve la hidroxiapatita y las proteasas ácidas secretadas por la célula desintegran el colágeno y forman una depresión superficial en el hueso (fig. 21-10). Como paso siguiente, se lleva a cabo la endocitosis de los productos de la digestión y se desplazan por todo el osteoclasto por medio de transcitosis (cap. 2) y son liberados en el líquido intersticial. Los productos de desintegración del colágeno tienen estructura de piridinolina y son estas sustancias las que se miden en la orina como un índice de la rapidez de la resorción ósea.

Toda la vida hay resorción constante de huesos y formación de hueso nuevo. El calcio en el hueso se sustituye a razón de 100% al año en lactantes y 18% al año en adultos. La remodelación ósea es de manera predominante un fenómeno local, que se realiza en zonas pequeñas de poblaciones de células llamadas unidades osteorremodeladoras. En primer lugar, los osteoclastos resorben hueso para que lleguen los osteoblastos a depositar hueso nuevo en la misma área general; el ciclo necesita de unos 100 días para completarse. También se observan "impulsos" modeladores, en los cuales cambian las formas de los huesos conforme hay resorción en un sitio y adición de tejido nuevo en otro. Los osteoclastos elaboran túneles en el interior del hueso cortical, seguidos de osteoblastos, en tanto la remodelación del hueso trabecular se produce en la superficie de las trabéculas. En promedio, 5% de la masa de hueso se encuentra en fase de remodelación por la intervención de 2 millones de unidades osteorremodeladoras en el esqueleto humano, en cualquier momento particular. La velocidad de renovación del hueso es de casi 4% al año, en el caso de hueso compacto y de 20%, en el del trabecular. La remodelación depende en parte de las fuerzas de tensión y distensión que impone la fuerza de gravedad al esqueleto.

A nivel celular, hay algún control de la formación de osteoclastos por parte de los osteoblastos, por medio del activador del receptor del factor nuclear κβ por la unión con el ligando-activador del receptor del factor nuclear κβ y el mecanismo factor estimulador de colonias de monocitos-osteoprotegerina; sin embargo, no se han definido con alguna nitidez los mecanismos de retroalimentación específica de los osteoclastos, en los osteoblastos. En general, la remodelación ósea se encuentra bajo control endocrino. La hormona paratiroidea acelera la resorción de hueso y los estrógenos la hacen lenta al inhibir la producción de citocinas osteoerosivas. Una observación nueva e intere-

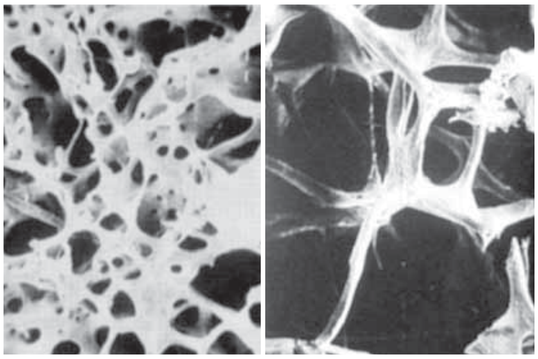


FIGURA 21-11 Hueso trabecular normal (*izquierda*) en comparación con el que muestra una persona con osteoporosis (*derecha*). La pérdida de masa ósea en la osteoporosis hace que los huesos sean más susceptibles a fracturas.

sante es que la leptina introducida en los ventrículos cerebrales (pero no por vía intravenosa) disminuye la formación de hueso; el hallazgo es compatible con las observaciones de que la obesidad protege de la pérdida ósea y que las personas más obesas son resistentes a los efectos de la leptina, en cuanto al apetito; de este modo, la leptina podría intervenir en la regulación neuroendocrina de la masa ósea.

OSTEOPATÍAS

Las enfermedades producidas por las anomalías selectivas de las células y los fenómenos expuestos ilustran la interrelación de factores que conservan la función normal de los huesos.

En la **osteopetrosis**, una enfermedad inusual y a menudo grave, los osteoclastos se hallan alterados y no resorben hueso por los mecanismo usuales, de modo que los osteoblastos operan sin que nada los contrarreste. El resultado es un incremento constante en la densidad de los huesos, anomalías en el sistema nervioso por estrechamiento y distorsión de los agujeros intervertebrales a través de los cuales pasan normalmente los nervios, y trastornos hematológicos a causa del apiñamiento celular de las cavidades de la médula roja. Los ratones carentes de la proteína codificada por el gen inmediato-temprano c-*fos,* terminan por mostrar osteopetrosis, trastorno que también se observa en el mismo tipo de animales carentes del factor de transcripción PU.1; ello sugiere que los factores mencionados participan en el desarrollo y la función normales de los osteoclastos.

Por otra parte, la **osteoporosis** es causada por un exceso relativo de la función de los osteoclastos. La pérdida de la matriz ósea en dicho trastorno (fig. 21-11) es muy notable y aumenta la incidencia de fracturas; éstas son en particular frecuentes en la zona distal del antebrazo (fractura de Colles), los cuerpos vertebrales, el cuello femoral y el hueso coxal. Las áreas mencionadas tienen un elevado contenido de hueso trabecular y como éste posee un metabolismo más activo, se pierde con mayor rapidez. Las fracturas de las vértebras por compresión originan cifosis y la aparición de la clásica "joroba", la cual es frecuente en mujeres de edad avanzada con osteoporosis. Las fracturas de cadera en ancianos conllevan un índice de mortalidad de 12 a 20%, y 50% de las personas que sobrevive necesita cuidados costosos y a largo plazo.

La osteoporosis tiene múltiples causas, pero la más frecuente es la de tipo **involutivo**. En los comienzos de la vida, todos los seres humanos normales depositan hueso en la fase de crecimiento; después de una etapa estable, comienzan a perderlo conforme envejecen (fig. 21-12); si dicha pérdida se acelera o es muy intensa, culmina en osteoporosis (Recuadro clínico 21-4). El mayor consumo de calcio, en particular de origen natural como la leche, y el ejercicio moderado, evitan o lentifican la evolución del trastorno, aunque sus efectos no son importantes. Los bisfosfonatos como el etidronato, que inhiben la actividad osteoclástica, incrementan el contenido mineral del hueso y disminuyen la cifra de nuevas fracturas vertebrales cuando se administran en forma cíclica. El fluoruro estimula los osteoblastos y confiere más densidad ósea, pero ha sido de poca utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

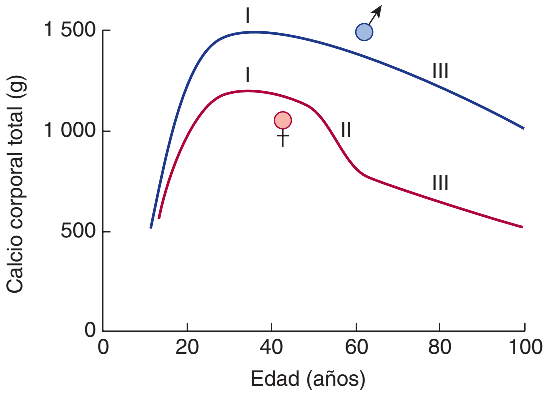


FIGURA 21-12 Calcio corporal total (índice de la masa ósea), en diversas edades en varones y mujeres. Se advierte el incremento rápido hasta llegar a las concentraciones del adulto joven (fase I), a la cual sigue la pérdida constante de hueso conforme envejecen las personas de uno y otro sexos (fase III) y la pérdida rápida sobreañadida después de la menopausia en las mujeres (fase II). (Con autorización de Oxford University Press, y de Rigg BL, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. En Evans TG, Williams TF (editors): *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, Oxford University Press, 1992.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las concentraciones circulantes de los iones de calcio y fosfato son controladas por células que captan la concentración de dichos electrólitos en la sangre, y liberan hormonas; los efectos de estas últimas se manifiestan en la movilización de los minerales desde los huesos, la absorción en los intestinos y la eliminación por riñones o los dos últimos fenómenos de consumo.
- En el organismo la mayor parte del calcio está almacenada en los huesos, pero sus funciones en fenómenos, como el envío de señales intercelulares, la actividad nerviosa, la contracción muscular y la coagulación de sangre, entre otras, dependen del calcio ionizado libre en células y líquido extracelular.
- En forma similar, el fosfato se almacena de manera predominante en los huesos y es regulado por muchos de los mismos factores que influyen en las concentraciones de calcio, en ocasiones de manera recíproca.
- Las dos hormonas principales que controlan la homeostasis son 1,25-dihidroxicolecalciferol (derivado de la vitamina D) y la hormona paratiroidea; la calcitonina también puede regular las concentraciones de los dos iones, pero no se ha precisado su contribución fisiológica plena.

RECUADRO CLÍNICO 21-4

Osteoporosis

Las mujeres adultas tienen menor masa corporal que los varones adultos y después de la menopausia, ellas al principio pierden masa con mayor rapidez que los varones de edad similar. Como consecuencia, con facilidad presentan osteoporosis grave. La causa de la pérdida ósea después de la menopausia es fundamentalmente la deficiencia de estrógeno y la utilización de este último frena la evolución de la enfermedad. Los estrógenos inhiben la secreción de citocinas como las interleucinas-1 (IL-1) e IL-6, y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), citocinas que en otras situaciones estimularían el desarrollo de los osteoclastos.

El estrógeno también favorece la producción de factor transformador del crecimiento β (TGF-β), citocina que intensifica la apoptosis de los osteoclastos.

Asimismo puede observarse pérdida ósea en varones y mujeres, como consecuencia de inactividad. En sujetos inmovilizados por cualquier causa y durante los viajes espaciales, la resorción de hueso es mayor que la formación de dicho tejido y aparece **osteoporosis por desuso**. No se observa incremento notable de las concentraciones plasmáticas de calcio, pero disminuyen las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y de 1,25-dihidroxicolecalciferol; asimismo, se pierden grandes cantidades de calcio por la orina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Por costumbre se ha utilizado la hormonoterapia para corregir la osteoporosis. El **tratamiento con sustitución de estrógenos** que se inicia poco después de la menopausia es útil, para conservar la densidad ósea. Sin embargo, se ha sabido que incluso dosis pequeñas de estrógenos pueden aumentar la incidencia de cánceres de útero y mama; en estudios comparativos cuidadosos los estrógenos no protegieron de la enfermedad cardiovascular. Por tal razón, ha dejado de ser una opción primaria la administración de estrógenos en la posmenopáusica. El **raloxifeno** es un modulador selectivo del receptor de estrógenos, que puede simular los efectos beneficiosos de dicha hormona en la densidad ósea en posmenopáusicas sin algunos de los riesgos propios del estrógeno. Sin embargo, también conlleva el peligro de efectos adversos (como coágulos sanguíneos). Otros tratamientos hormonales incluyen el uso de **calcitonina** y el análogo de hormona paratiroidea **teriparatida**. En vez de los tratamientos hormonales cabe recurrir a los **bisfosfonatos**. Éstos inhiben la degradación de hueso, conservan la masa ósea e incluso mejoran la densidad de los huesos de la columna y la cadera para disminuir el peligro de fracturas. Por desgracia, dicho grupo de fármacos también ocasionan reacciones adversas graves o leves y obligan a vigilar su idoneidad en los pacientes. Además de las hormonas y fármacos señalados, puede mejorar notablemente la calidad de la vida la **fisioterapia** para incrementar la carga mecánica de manera apropiada y mejorar el equilibrio y la potencia musculares.

- El 1,25-dihidroxicolecalciferol incrementa los valores plasmáticos de calcio y fosfato por mecanismos sobre todo transcriptivos, en tanto la hormona paratiroidea aumenta las concentraciones de ese ion, pero disminuye las de fosfato, al elevar la excreción de este último por los riñones. La calcitonina disminuye por igual las concentraciones de calcio y de fosfato.
- Las deficiencias de 1,25-dihidroxicolecalciferol o las mutaciones en su receptor causan reducción de las concentraciones de calcio circulante y calcificación deficiente, así como debilidad de los huesos. También surgen cuadros patológicos por deficiencias o exceso de hormona paratiroidea, la cual posee efectos recíprocos en el calcio y los fosfatos.
- Los huesos constituyen masas muy estructuradas que poseen una cortical externa y una zona trabecular interna. La cortical, de mayor tamaño y espesor, tiene gran superficie en relación con su volumen y posee conductos de Havers por los cuales transcurren los nutrientes, así como lagunas en las cuales se hallan los osteocitos conectados por una red de conductillos. La zona trabecular, más pequeña, tiene una superficie mayor en relación con su volumen y depende de la difusión para su nutrición.
- Durante la pubertad, el crecimiento óseo regulado ocurre a nivel de la lámina epifisiaria, situada cerca del extremo de la diáfisis y que se fusiona con ella cuando termina la fase de crecimiento lineal del hueso.
- Los huesos son remodelados de modo constante por los osteoclastos que los erosionan y absorben, así como por los osteoblastos que depositan hueso nuevo en esas estructuras.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una persona que muestra deficiencia paratiroidea 10 días después de tener daño inadvertido de las glándulas paratiroides durante una operación de glándula tiroides, probablemente mostrará
   A) concentraciones plasmáticas bajas de fosfato y calcio, así como tetania.
   B) reducción de concentraciones plasmáticas de fosfato y calcio, así como tétanos.
   C) concentración plasmática baja de Ca^{2+}, mayor excitabilidad muscular y espasmo de los músculos de la extremidad superior (signo de Trousseau).
   D) concentraciones plasmáticas aumentadas de fosfato y calcio, y desmineralización de huesos.
   E) mayor excitabilidad muscular, incremento de las concentraciones plasmáticas de calcio y desmineralización ósea.

2. En un experimento se introdujo en goteo lento un volumen pequeño de una solución de cloruro de calcio o cloruro de sodio, como testigo. En comparación con la situación "testigo": ¿cuál de las situaciones siguientes sería consecuencia de la carga de calcio?
   A) desmineralización ósea.
   B) mayor formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol.
   C) menor secreción de calcitonina.
   D) coagulabilidad de la sangre reducida.
   E) mayor formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol.
3. De los órganos siguientes: ¿cuál *no* participa en la regulación de las concentraciones plasmáticas de calcio?
   A) Riñones.
   B) Piel.
   C) Hígado.
   D) Pulmones.
   E) Intestinos.
4. El 1,25-dihidroxicolecalciferol modifica la absorción de calcio en los intestinos por medio de un mecanismo que
   A) comprende alteraciones en la actividad de los genes.
   B) activa la adenilil ciclasa.
   C) disminuye el recambio celular.
   D) cambia la secreción ácida del estómago.
   E) implica la degradación de los conductos de calcio apicales.
5. De los señalamientos siguientes: ¿cuál se identificaría en una persona cuya dieta ha tenido poco calcio por dos meses?
   A) Mayor formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol.
   B) Menores cantidades de proteína fijadora de calcio en células del epitelio intestinal.
   C) Mayor secreción de hormona paratiroidea.
   D) Concentración alta de calcitonina en plasma.
   E) Incremento de las concentraciones plasmáticas de fosfatos.
6. Se modifica a un ratón genéticamente para que no posea un factor de transcripción necesario para el desarrollo normal de osteoclastos. En comparación con sus compañeros normales de camada: ¿cuál de las siguientes situaciones puede reducirse en animales con bloqueo génico?
   A) Depósito de fosfato en el hueso trabecular.
   B) Niveles de hidroxiapatita en huesos.
   C) Proliferación de osteoblastos.
   D) Secreción de proteasas ácidas.
   E) Colágeno de hueso.
7. Cabe esperar que el esqueleto de un varón universitario normal muestre algunas de las características siguientes en relación con su hermano de siete años:
   A) Fusión de huesos cortical y trabecular.
   B) Diferenciación de osteclastos y osteoblastos .
   C) Una mayor cantidad de cartílago en proliferación que contribuye a la elongación del hueso.
   D) Fusión de las lagunas con el hueso trabecular.
   E) Epífisis que se unen con la diáfisis ósea.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brown EM: The calcium-sensing receptor: Physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. Subcell Biochem 2007;45:139.

Murer H, Hernanado N, Forster L, Biber J: Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption. Mol Membr Biol 2001;18:3.

Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: TRPV5 and TRPV6 in Ca^{2+} (re)absorption: Regulating Ca^{2+} entry at the gate. Pflugers Arch Eur J Physiol 2005;451:181.

Renkema KY, Alexander RT, Bindels FJ, Hoenderop JF: Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. Ann Med 2008;40:82.

Desarrollo y función del aparato reproductor femenino

CAPÍTULO 22

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar las hormonas principales secretadas por las células de Leydig y de Sertoli de testículos y folículos de de Graaf y cuerpo lúteo en el ovario.
- Resumir la función de los cromosomas, las hormonas y otros factores similares en la definición del género y el desarrollo.
- Resumir los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad en varones y mujeres.
- Resumir los cambios hormonales y sus efectos fisiológicos durante la perimenopausia y la menopausia.
- Describir los cambios fisiológicos que ocurren en el aparato reproductor femenino durante el ciclo menstrual.
- Distinguir las estructuras generales del estradiol 17β y la progesterona y caracterizar su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir la función de la hipófisis y el hipotálamo en la regulación de la función ovárica y la participación de los mecanismos de retroalimentación en este proceso.
- Mencionar los cambios hormonales que acompañan al embarazo y al parto.
- Resumir los procesos que participan en la lactancia.

INTRODUCCIÓN

La genética moderna y la embriología experimental han establecido que en la mayor parte de las especies de mamíferos, las diferencias múltiples entre machos y hembras dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y un solo par de estructuras endocrinas, los testículos en el macho y los ovarios en la hembra. En el ser humano, la diferenciación de las gónadas primitivas para formar testículos u ovarios dentro del útero, se determina de manera genética pero la formación de los genitales masculinos depende de la presencia de testículos funcionales y secretores; en ausencia de tejido testicular, el desarrollo es femenino. La evidencia indica que el comportamiento sexual masculino y en algunas especies, el patrón masculino de secreción de gonadotropinas, son consecutivos a la acción de las hormonas masculinas sobre el encéfalo en el curso del principio del desarrollo embrionario. Después del nacimiento, las gónadas permanecen latentes hasta la adolescencia, cuando son activadas por las gonadotropinas provenientes de la adenohipófisis. Las hormonas secretadas por las gónadas en esa etapa provocan la aparición de las características típicas del varón o la mujer maduros y el inicio del ciclo sexual en la mujer. En mujeres, la función ovárica muestra regresión después de varios años y los ciclos sexuales cesan (menopausia). En los varones, la función gonadal disminuye lentamente conforme avanza la edad, pero persiste la habilidad de generar gametos viables.

En ambos géneros, las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (**gametogénesis**) y la secreción de **hormonas sexuales**. Los **andrógenos** son las hormonas sexuales con acción masculinizante; los **estrógenos** son las feminizantes. De modo normal, en ambos géneros se secretan los dos tipos de hormonas. Los ovarios secretan grandes cantidades de estrógenos y pequeñas de andrógenos, un fenómeno que es inverso en los varones. En los dos géneros, la corteza suprarrenal secreta andrógenos y una parte de éstos se convierte en estrógenos en la grasa y otros tejidos extragonadales y extrasuprarrenales. Los ovarios también secretan **progesterona**, un esteroide con funciones especiales para preparar el útero para el embarazo.

En especial durante el embarazo, los ovarios producen una hormona polipeptídica denominada **relaxina**, que relaja los ligamentos de la sínfisis del pubis y reblandece el cuello uterino, facilitando el parto. En ambos géneros, las gónadas secretan otros polipéptidos, como **inhibina B**, que inhibe la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH).

Las funciones secretora y gametógena de las gónadas dependen de la secreción de gonadotropinas de la adenohipófisis, la hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante (LH). Las hormonas sexuales y la inhibina B ejercen retroalimentación para inhibir la secreción de gonadotropinas. La secreción de gonadotropinas no es cíclica en el varón, pero en las mujeres pospúberes es necesario que las gonadotropinas se secreten de modo ordenado y secuencial para conseguir la menstruación, el embarazo y la lactancia.

DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUALES

SEXO CROMOSÓMICO

Cromosomas sexuales

Desde el punto de vista genético, el género se determina por dos estructuras llamadas **cromosomas sexuales** para distinguirlos de los **cromosomas somáticos** (**autosomas**). En seres humanos y muchos otros mamíferos, los cromosomas sexuales se denominan X y Y. El cromosoma Y es necesario y suficiente para la generación de testículos, y el producto genético que define los testículos se denomina SRY (por la región que define el género en el cromosoma Y). El SRY es una proteína reguladora, que se une al ácido desoxirribonucleico (DNA). Dobla a este último y actúa como factor transcripcional, iniciando la transcripción de una secuencia de genes que son necesarios para la diferenciación testicular, incluidos los genes de la **sustancia inhibidora de los conductos de Müller** (**MIS**; véase más adelante). El gen de SRY se ubica cerca de la punta del brazo corto del cromosoma Y humano. Las células diploides del varón contienen un cromosoma X y otro Y (patrón XY), en tanto que las de la mujer tienen dos cromosomas XX (patrón XX). Como consecuencia de la meiosis durante la gametogénesis, cada óvulo normal contiene un solo cromosoma X, pero la mitad de los espermatozoides normales posee un cromosoma X y la otra mitad contiene un cromosoma Y (fig. 22-1). Cuando un espermatozoide que muestra un cromosoma Y fertiliza un óvulo, surge un patrón XY y el cigoto será **masculino desde el punto de vista genético**. Cuando se fertiliza con un espermatozoide que contiene X, el patrón será XX y el cigoto corresponderá al género **femenino desde el punto de vista genético**. En el capítulo 1, se describe la división celular y la naturaleza química de los cromosomas.

Cromosomas humanos

Es posible estudiar con detalle los cromosomas humanos. Las células humanas se cultivan en tejidos; se tratan con colchicina, que detiene la mitosis en la metafase; se exponen a una solución hipotónica que edematiza y dispersa los cromosomas y se prensan en dos laminillas. Las técnicas de tinción permiten identificar a cada cromosoma y estudiarlo con precisión (fig. 22-2). Hay 46 cromosomas: en los varones, 22 pares de autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y. En la mujer, 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. La disposición de los cromosomas es arbitraria (**cariotipo**). Cada par de autosomas se identifica con los números uno a 22 con base en sus características morfológicas.

Cromatina sexual

Poco después de iniciada la división celular durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X de las células somáticas en la mujer sana, se desactiva desde el punto de vista funcional. En las personas enfermas que poseen más de dos cromosomas X, sólo uno permanece activo. El paso que normalmente origina la desacti-

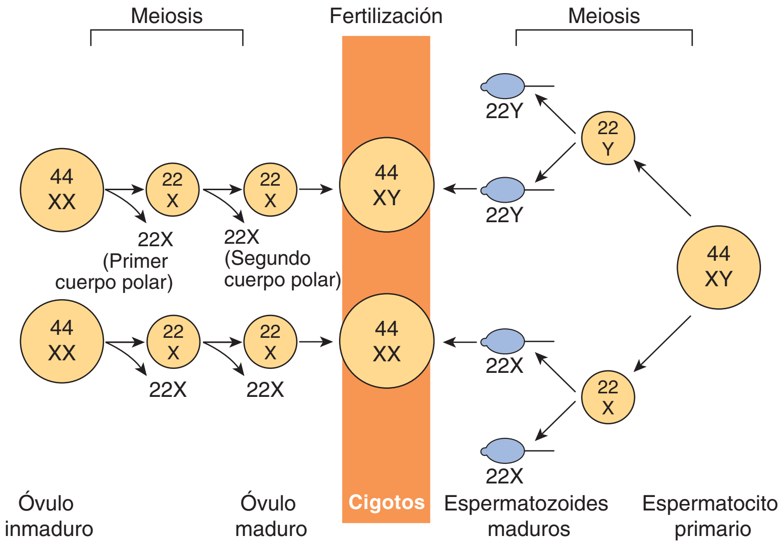


FIGURA 22-1 Bases para establecer el género genético. Durante la división meiótica en dos fases de la mujer, sólo una célula sobrevive como óvulo maduro. En el varón, la división meiótica genera la formación de cuatro espermatozoides, dos con cromosoma X y dos con cromosoma Y. Por tanto, la fertilización produce un cigoto masculino con 22 pares de autosomas, y un cromosoma X o Y, o un cigoto femenino con 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. Nótese que, con fines de claridad, esta figura y las figuras 22-6 y 22-7 difieren de la nomenclatura internacional actual para los cariotipos, que enumera el número total de cromosomas seguido del patrón de los cromosomas sexuales. Como consecuencia, XO es 45,X; XY es 46,XY; XXY es 47,XXY y así sucesivamente.

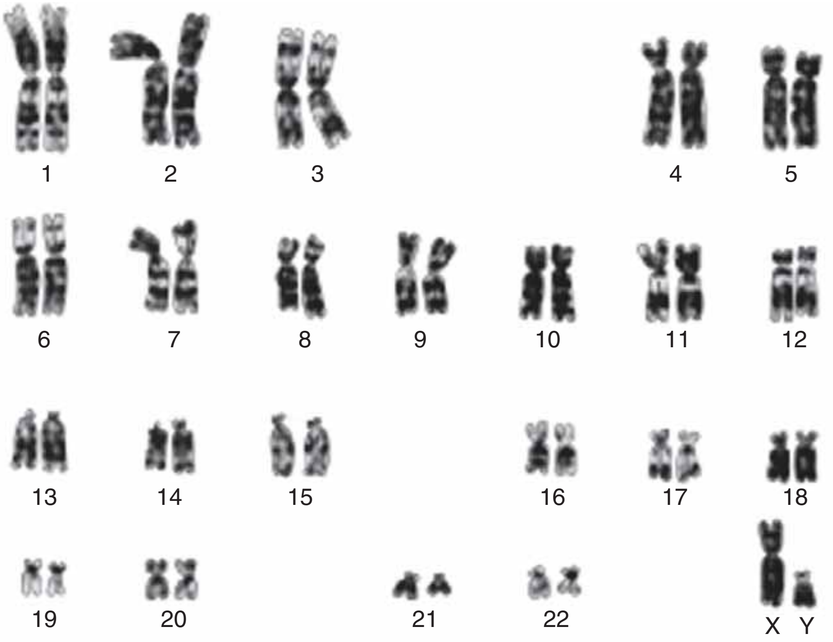


FIGURA 22-2 **Cariotipo de un varón sano.** Los cromosomas fueron objeto de tinción de Giemsa, la cual genera un patrón de bandas, característico. (Con autorización de Lingappa, VJ, Farey K: *Physiological Medicine*, McGraw-Hill, 2000.)

vación inicia en un centro de desactivación de X en el cromosoma, probablemente a través del factor transactivador CTCF (para el factor fijador de CCCTC), que también es inducido en la impronta genética. Sin embargo, aún no se conocen todos los detalles de este proceso de desactivación. El cromosoma X que permanece activo es un hecho aleatorio; de esta manera, normalmente un cromosoma X sigue siendo activo en 50% de las células y el otro cromosoma X lo es en el otro 50%. La selección persiste a lo largo de las divisiones ulteriores de estas células y, por tanto, algunas de las células somáticas en las mujeres adultas contienen un cromosoma X activo de origen paterno y otras poseen un cromosoma X activo de origen materno.

En las células sanas, el cromosoma X inactivo se condensa y se puede observar en diversos tipos celulares, casi siempre cerca de la membrana nuclear, en forma de **cuerpo de Barr**, también llamado cromatina sexual (fig. 22-3). Así, existe un cuerpo de Barr por cada cromosoma X adicional en la célula. Asimismo, el cromosoma X inactivo se observa como un pequeño "palillo de tambor" de cromatina que se proyecta desde el núcleo en 1 a 15% de los leucocitos polimorfonucleares en la mujer pero no en el varón (fig. 22-3).

EMBRIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR HUMANO

Desarrollo de las gónadas

En cada lado del embrión, se forma una gónada primitiva a partir del tubérculo genital, condensación de tejido ubicado cerca de la glándula suprarrenal. En la gónada, aparece una **corteza** y una **médula**. Hasta la sexta semana de desarrollo, estas estructuras son idénticas en ambos géneros. En el embrión de género masculino, desde el punto de vista genético, en la médula se forma un testículo durante la séptima y la octava semanas y la corteza muestra regresión. Aparecen las células de Leydig y Sertoli y se secretan testosterona y sustancia inhibidora de los conductos de Müller. En el embrión de género genético femenino, la corteza se convierte en el ovario y la médula sufre regresión. El ovario embrionario no libera hormonas. El tratamiento hormonal de la madre no repercute en la diferenciación gonadal (a diferencia de la de conductos y genital) en el ser humano, en comparación con lo que ocurre en algunos animales de experimentación.

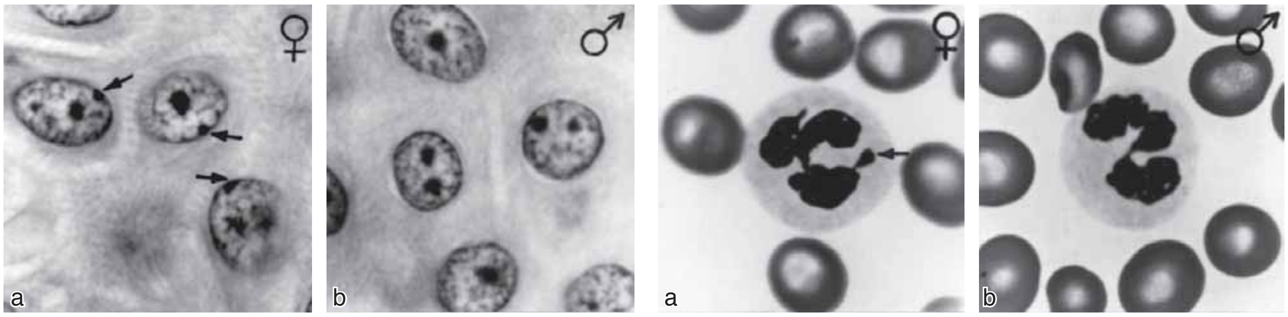


FIGURA 22-3 **Izquierda:** cuerpo de Barr (*flechas*) en la capa de células espinosas epidérmicas. **Derecha:** apéndice nuclear ("palillo de tambor") señalado con la flecha en los leucocitos. (Con autorización de Grumbach MM, Barr ML: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sex anomalies in man. Recent Prog Horm Res 1958;14:255.)

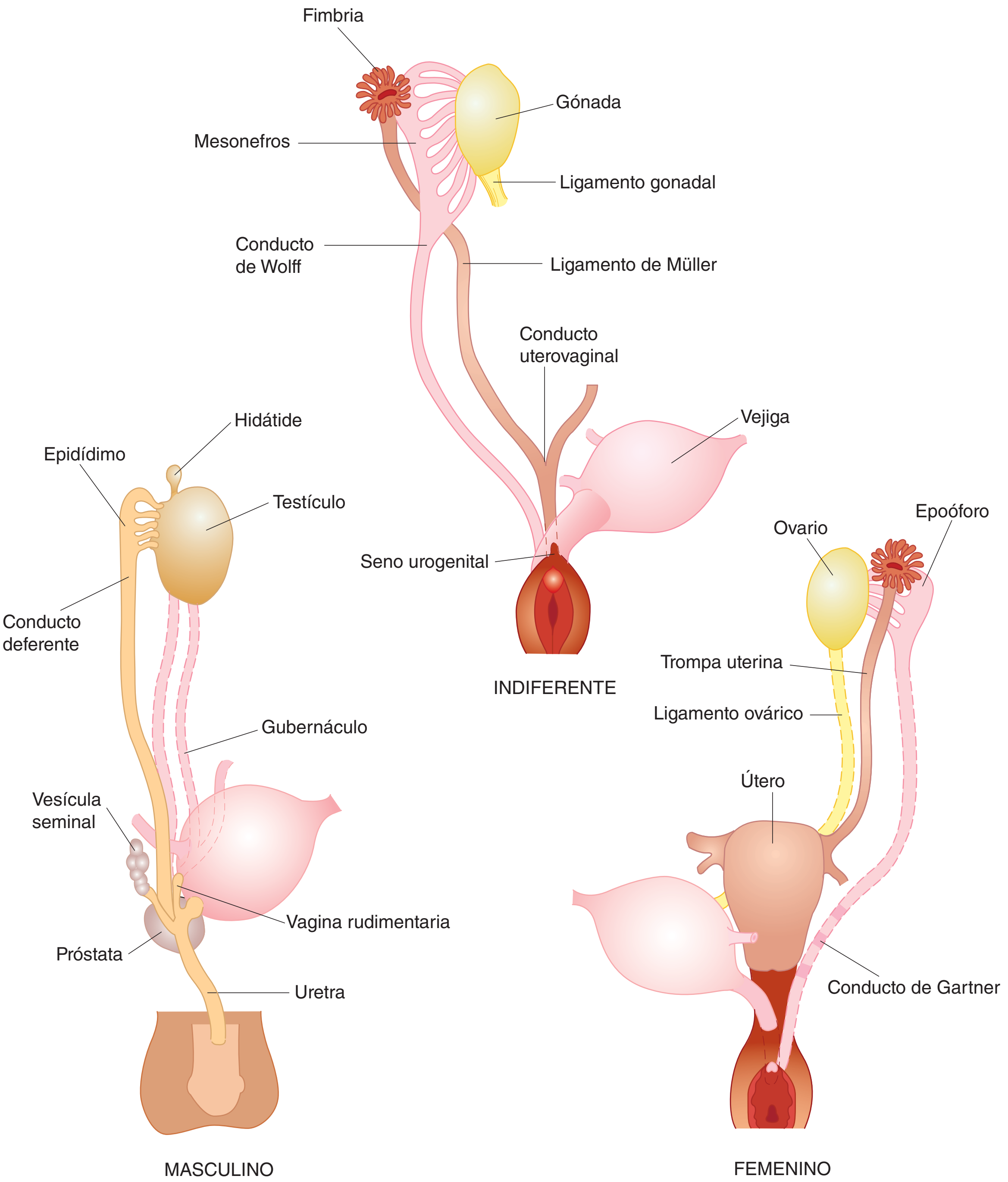

Fimbria
Gónada
Mesonefros
Ligamento gonadal
Conducto de Wolff
Ligamento de Müller
Conducto uterovaginal
Vejiga
Seno urogenital
INDIFERENTE
Hidátide
Epidídimo
Testículo
Conducto deferente
Gubernáculo
Vesícula seminal
Vagina rudimentaria
Próstata
Uretra
MASCULINO
Ovario
Epoóforo
Trompa uterina
Ligamento ovárico
Útero
Conducto de Gartner
FEMENINO

FIGURA 22-4 Diferenciación embrionaria de los genitales internos masculinos y femeninos (conductos genitales) a partir de los conductos de Wolff (masculino) y Müller (femenino). (Con autorización de Corning HK, Wilkins L. *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Wilson JD, Foster DW [editors]. Saunders, 1985.)

Embriología de los genitales

La embriología de las gónadas se resume en las figuras 22-4 y 22-5. Hacia la séptima semana de gestación, el embrión posee conductos genitales primordiales tanto masculinos como femeninos (fig. 22-4). En el feto sano de género femenino, los conductos de Müller se transforman en salpinges (oviductos) y útero. En el feto sano de género masculino los conductos de Wolff, uno a cada lado, se transforman en epidídimo y vasos deferentes. Los genitales externos son bipotenciales hasta la octava semana (fig. 22-5). Luego, la hendidura urogenital desaparece y se forman los genitales masculinos o en su defecto, permanece abierta y se constituyen los genitales femeninos.

Cuando el embrión posee testículos funcionales, se forman los genitales internos y externos masculinos. Las células de Leydig del testículo fetal secretan testosterona y las células de Sertoli liberan sustancia inhibidora de los conductos de Müller (MIS). Esta sustancia es un homodímero de 536 aminoácidos que forma parte de la superfamilia de factores β transformadores del crecimiento (TGF-β), la cual comprende las inhibinas y las activinas.

Tanto la sustancia inhibidora de los conductos de Müller como la testosterona actúan de manera unilateral sobre los genitales inter-

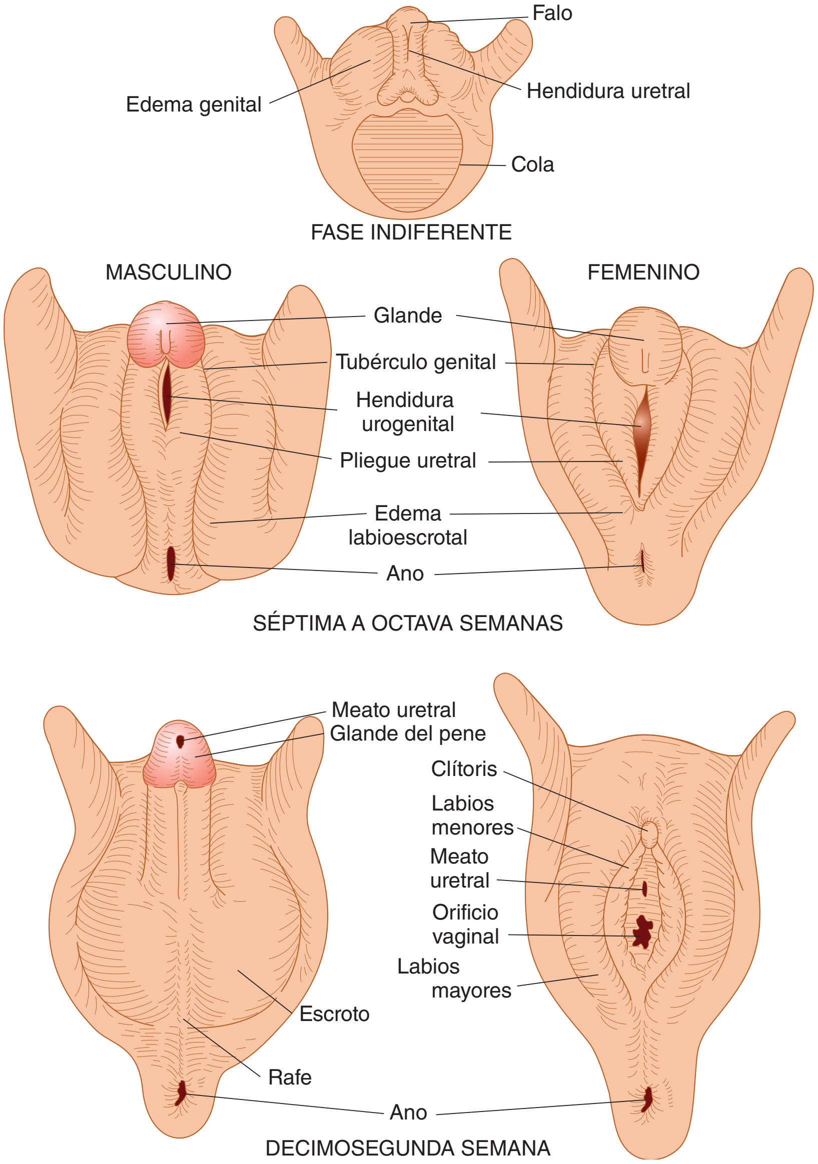

Falo
Edema genital
Hendidura uretral
Cola
FASE INDIFERENTE
MASCULINO
FEMENINO
Glande
Tubérculo genital
Hendidura urogenital
Pliegue uretral
Edema labioescrotal
Ano
SÉPTIMA A OCTAVA SEMANAS
Meato uretral
Glande del pene
Clítoris
Labios menores
Meato uretral
Orificio vaginal
Labios mayores
Escroto
Rafe
Ano
DECIMOSEGUNDA SEMANA

FIGURA 22-5 Diferenciación de los genitales externos masculinos y femeninos a partir de las estructuras primordiales indiferenciadas en el embrión.

nos, frente a los externos. Dicha sustancia inhibidora propicia regresión de los conductos de Müller por apoptosis en el lado donde se secreta y la testosterona fomenta el desarrollo de los vasos deferentes y estructuras afines a partir de los conductos de Wolff. El metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona, induce la formación de los genitales externos masculinos y las características sexuales secundarias masculinas (fig. 22-6).

Las células de Sertoli continúan secretando sustancia inhibidora de los conductos de Müller, la cual en niños de uno a dos años de edad, llega a una concentración plasmática promedio de 48 ng/ml. Luego, desciende hasta una cifra reducida en la pubertad y así persiste el resto de la vida. En las niñas, las células de la granulosa de los folículos ováricos pequeños generan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, pero la concentración plasmática es muy reducida o indetectable hasta la pubertad. Más adelante, la concentración plasmática de dicha sustancia es similar a la del varón adulto, que es de casi 2 ng/ml. Aún no se conocen las funciones de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller después de la vida embrionaria, pero probablemente participa en la maduración de las células germinativas en ambos géneros y en la regulación del descenso testicular en niños.

Desarrollo del cerebro

Por lo menos en algunas especies, la embriología del cerebro y los genitales externos depende en parte de los andrógenos al principio de la vida. En ratas, el contacto breve con los andrógenos durante los primeros días de vida, da pie a una conducta sexual de patrón masculino y una regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas después de la pubertad también de corte masculino. En ausencia de andrógenos, el patrón es femenino (cap. 17). En monos, se observan efectos similares en la conducta sexual por el contacto con andrógenos dentro del útero, pero el modelo de secreción de gonadotropinas sigue siendo cíclico. Asimismo, el contacto del feto

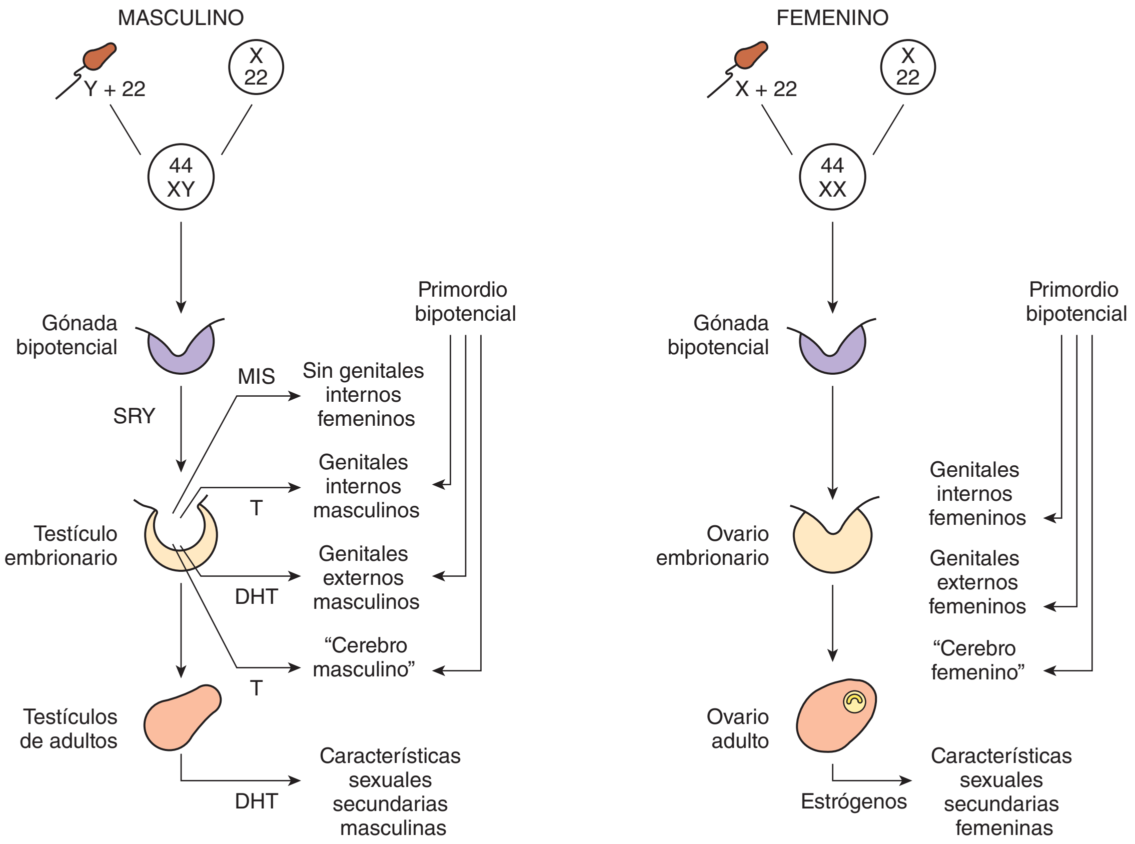

MASCULINO
Y + 22
X
22
44
XY
Gónada
bipotencial
SRY
MIS
Sin genitales
internos
femeninos
Primordio
bipotencial
Genitales
internos
masculinos
T
Testículo
embrionario
Genitales
externos
masculinos
DHT
"Cerebro
masculino"
T
Testículos
de adultos
Características
sexuales
secundarias
masculinas
DHT
FEMENINO
X + 22
X
22
44
XX
Gónada
bipotencial
Primordio
bipotencial
Genitales
internos
femeninos
Ovario
embrionario
Genitales
externos
femeninos
"Cerebro
femenino"
Ovario
adulto
Estrógenos
Características
sexuales
secundarias
femeninas

FIGURA 22-6 **Esquema de la definición, la diferenciación y la embriología sexual en el ser humano.** MIS, sustancia inhibidora de los conductos de Müller; T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona.

humano de género femenino con andrógenos causa efectos masculinizantes importantes sobre la conducta. Sin embargo, las mujeres con síndrome adrenogenital por deficiencia congénita de las enzimas adrenocorticales (cap. 20) tienen ciclos menstruales normales cuando reciben cortisol. Como consecuencia, el ser humano, al igual que el mono, conserva su patrón cíclico de secreción gonadotrópica, no obstante el contacto intrauterino con andrógenos.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL ABERRANTE

Anomalías cromosómicas

Con base en la reseña anterior, es posible concluir que las anomalías del desarrollo sexual son consecutivas a alteraciones genéticas u hormonales, además de otras influencias teratógenas inespecíficas. En el cuadro 22-1 se enumeran los principales tipos de anomalías.

La falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera división meiótica, genera trastornos definidos (Recuadro clínico 22-1; fig. 22-7). La meiosis es un proceso de dos fases y, si bien la falta de disyunción casi siempre ocurre durante la primera división meiótica, también puede ocurrir en la segunda, lo cual originaría anomalías cromosómicas más complejas. Además, al principio de algunas divisiones mitóticas después de la fertilización, se produce una ausencia de disyunción o se pierde un cromosoma sexual. La consecuencia de las mitosis erróneas en el protocigoto es el **mosaicismo**, donde dos o más poblaciones de células poseen distintos complementos cromosómicos. El **hermafroditismo verdadero**, trastorno en el cual el individuo posee tanto ovarios como testículos, quizás es consecutivo al mosaicismo XX/XY y otros patrones similares, aunque también son posibles otras aberraciones genéticas.

Otra anomalía cromosómica es la transposición de algunas regiones cromosómicas a otros cromosomas. Hay personas de género genético masculino con cariotipo XX puesto que el brazo corto del cromosoma Y del padre se transpuso con el cromosoma X paterno durante la meiosis y recibieron ese cromosoma X junto con el de la madre. Asimismo, la supresión de la porción pequeña del cromosoma Y que contiene SRY, produce mujeres con cariotipo XY.

Anomalías hormonales

Por lo regular, el desarrollo de los genitales externos masculinos responde a los andrógenos secretados por los testículos embrionarios, pero también se desarrollan en los individuos de género femenino genético expuestos a andrógenos provenientes de otros orígenes durante la octava a decimotercera semanas de gestación. El síndrome resultante se denomina **seudohermafroditismo femenino**. Un seudohermafrodita es un individuo con constitución genética y gónadas de un género y genitales del otro. Después de la decimotercera semana los genitales ya se han constituido, pero el contacto con andrógenos origina hipertrofia de clítoris. El seudohermafroditismo femenino se debe a hiperplasia suprarrenal virilizante congénita (cap. 20) o a la administración de andrógenos a la madre. Por otro lado, una causa de genitales externos femeninos en un individuo de

CUADRO 22-1 Clasificación de los principales trastornos de la diferenciación sexual en el ser humano[a]

Trastornos cromosómicos
Disgenesia gonadal (XO y variantes)
"Superhembras" (XXX)
Disgenesia de los túbulos seminíferos (XXY y variantes)
Hermafroditismo verdadero
Trastornos embrionarios
Seudohermafroditismo femenino
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante del feto
Exceso de andrógenos maternos
Tumor virilizante de ovario
Yatrógenos: tratamiento con andrógenos o algunos progestágenos sintéticos
Seudohermafroditismo masculino
Resistencia a los andrógenos
Desarrollo testicular anormal
Deficiencia congénita de 17α hidroxilasa
Hiperplasia suprarrenal congénita por bloqueo en la formación de pregnenolona
Anomalías no hormonales diversas

[a] La magnitud de muchos de estos síndromes varía de manera considerable, por lo que sus manifestaciones también son diversas.

género genético masculino (**seudohermafroditismo masculino**) es un desarrollo testicular deficiente. Como los testículos también secretan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, los individuos de género genético masculino con testículos anómalos también poseen genitales internos femeninos.

Otra causa de seudohermafroditismo masculino es la **resistencia androgénica**, donde las hormonas masculinas no pueden ejercer todas sus acciones sobre los tejidos por diversas alteraciones congénitas. Una variedad de resistencia androgénica es la **deficiencia de 5α reductasa**, donde las enzimas encargadas de la producción de dihidrotestosterona, que corresponde a la forma activa de la testosterona, es deficiente (fig. 22-8). Las consecuencias de esta carencia se describen en el capítulo 23. Otros tipos de resistencia androgénica son causados por diversas mutaciones en el gen del receptor androgénico y los trastornos resultantes en la función de los receptores varían de muy leves a graves. Las anomalías leves provocan infertilidad con o sin ginecomastia. Cuando se pierde por completo la función de los receptores, el resultado es el **síndrome del testículo feminizante**, hoy conocido como **síndrome de resistencia androgénica completa**. En este trastorno, existe sustancia inhibidora de los conductos de Müller y se produce testosterona en cantidad normal o incluso abundante. Los genitales externos son femeninos, pero la vagina es ciega puesto que no hay genitales internos femeninos. En personas con este síndrome, las glándulas mamarias crecen durante la pubertad y casi siempre se les considera mujeres hasta recibir el diagnóstico cuando buscan atención médica por amenorrea.

RECUADRO CLÍNICO 22-1

Anomalías cromosómicas

Una alteración establecida en la gametogénesis es la **no disyunción**, fenómeno en el cual un par de cromosomas no se separa, de manera que ambos se transfieren a una de las células durante la meiosis. En la figura 22-7, se muestran cuatro de los cigotos anómalos que se forman como resultado de la no disyunción de uno de los cromosomas X durante la ovogénesis. En las mujeres con un cariotipo XO, las gónadas son rudimentarias o están ausentes, así que se forman genitales externos femeninos, la talla es baja y a menudo hay otras alteraciones congénitas concomitantes sin maduración sexual durante la pubertad. Este síndrome se denomina **disgenesia gonadal**, **agenesia ovárica** o **síndrome de Turner**. Los individuos con un cariotipo XXY, que es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales, tienen genitales masculinos. Durante la pubertad, la secreción de testosterona suele ser suficiente como para que aparezcan las características masculinas, pero los túbulos seminíferos se encuentran alterados y la frecuencia de retraso mental es mayor comparado con lo normal. Este síndrome se conoce como **disgenesia de los túbulos seminíferos** o **síndrome de Klinefelter**. El patrón XXX ("superhembras") ocupa el segundo lugar sólo después del cariotipo XXY y quizás es todavía más frecuente en la población general puesto que no se acompaña de anomalías características. La combinación YO probablemente es letal.

La no disyunción del cromosoma 21 produce la **trisomía 21**, trastorno cromosómico ligado al **síndrome de Down**. El cromosoma 21 adicional es normal, así que el síndrome de Down es un caso puro de un exceso de genes que genera alteraciones.

Hay muchas otras anomalías cromosómicas y enfermedades causadas por defectos de un solo gen. Por lo general, estos trastornos se diagnostican dentro del útero al analizar las células fetales en una muestra de líquido amniótico obtenida al introducir una aguja a través de la pared abdominal (**amniocentesis**) o, en las primera etapas del embarazo, al examinar las células fetales recolectadas mediante una biopsia con aguja de las vellosidades coriónicas (**obtención de muestra de las vellosidades coriónicas**).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos de los síndromes mencionados ejercen efectos en múltiples órganos y sistemas y es importante vigilar con gran cuidado a los pacientes por medio de una estrategia multidisciplinaria para impedir las consecuencias de defectos cardiovasculares, infecciones que son consecuencia de malformaciones en el aparato urinario y en los riñones y el impacto psicológico que tienen las consecuencias en la reproducción. Las niñas con síndrome de Turner y manifestaciones de insuficiencia gonadal también reciben estrógenos en dosis bajas a fin de inducir la pubertad, seguido de la reposición gradual de las concentraciones de estrógenos propios de la maduración, para permitir la feminización. En cambio, los pacientes de síndrome de Klinefelter suelen recibir complementos de andrógenos para mejorar la virilización y la libido.

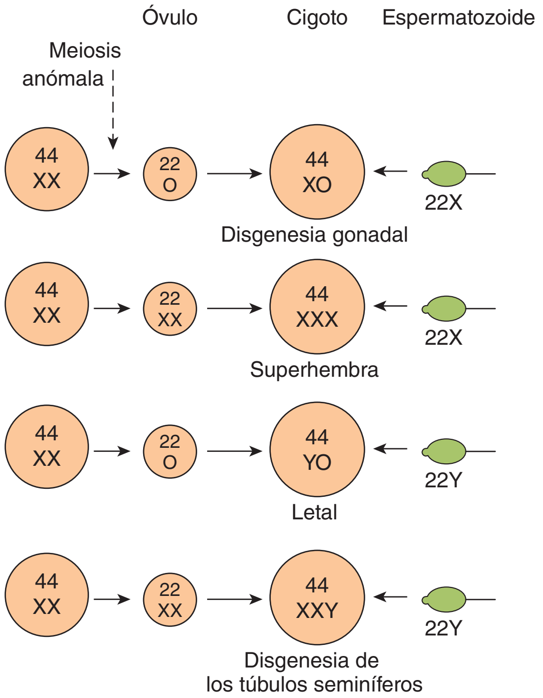


FIGURA 22-7 Resumen de las cuatro anomalías posibles causadas por la no disyunción materna de los cromosomas sexuales al momento de la meiosis. Se cree que la combinación YO es letal y que el feto muere dentro del útero.

Se debe señalar que los individuos de género genético masculino con bloqueo congénito en la formación de pregnenolona, son seudohermafroditas, puesto que los andrógenos tanto testiculares como suprarrenales normalmente se forman a partir de dicha sustancia. Asimismo, ocurre seudohermafroditismo masculino cuando hay deficiencia congénita de 17α hidroxilasa (cap. 20).

PUBERTAD

Como ya se mencionó, antes del nacimiento el feto de género masculino sufre una descarga en la secreción de testosterona (cap. 23). En el periodo neonatal, aparece otra descarga con función desconocida, pero luego las células de Leydig permanecen latentes. En mamíferos, sigue un periodo en el cual las gónadas de ambos géneros se conservan latentes hasta que son activadas por las gonadotropinas secretadas en la hipófisis para concretar la maduración final del aparato reproductor. Este periodo de maduración final se conoce como **adolescencia**. A menudo también se le llama **pubertad**, si bien ésta, estrictamente hablando, es el periodo donde las funciones endocrina y gametógena de las gónadas se han desarrollado hasta el punto en que es posible la reproducción. En niñas, el primer acontecimiento es la **telarquia**, que corresponde al crecimiento de las glándulas mamarias, seguido de **pubarquia**, crecimiento de vello púbico y axilar y, más tarde la **menarquia**, primera menstruación. Por lo regular, los primeros periodos menstruales son anovulatorios y la ovulación se regulariza alrededor de un año después. A diferencia de lo que sucede en el adulto, la exclusión de las gónadas desde la etapa del recién nacido hasta la pubertad, provoca un pequeño aumento en la secreción de gonadotropinas, de manera que las hormonas gonadales no interrumpen la secreción de gonadotropinas. En niñas de siete a 10 años de edad, la secreción de estrógenos y andrógenos aumenta lentamente antes de la elevación más rápida durante la adolescencia (fig. 22-9).

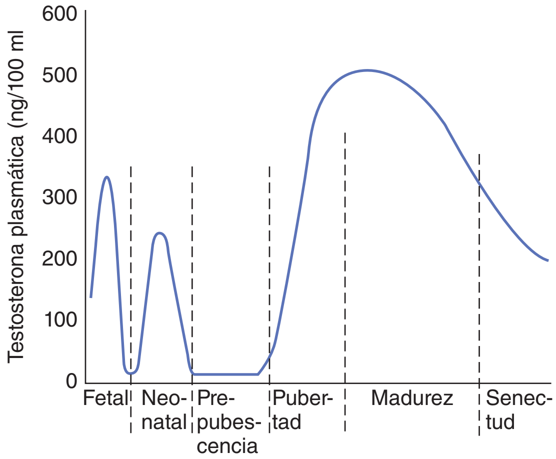


FIGURA 22-8 Concentración plasmática de testosterona a diferentes edades del varón.

La edad de la pubertad es variable. En Europa y Estados Unidos, ha estado disminuyendo a velocidad de uno a tres meses por decenio durante más de 175 años. En Estados Unidos, la pubertad casi siempre ocurre entre los ocho y los 13 años de edad en niñas y entre los nueve y los 14 años de vida en niños.

Otro acontecimiento observado durante la pubertad en el ser humano es el aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales (fig. 20-12). El inicio de este fenómeno se conoce como **adrenarquia**. Ésta comienza entre los ocho y los 10 años de edad en niñas y de los 10 a 12 años de vida en niños. La concentración de dehidroepiandrosterona (DHEA) alcanza su punto máximo alrededor de los 25 años en la mujer, un poco después en comparación con el varón. Aquélla desciende con lentitud hasta una cifra reducida en las personas de edad avanzada. Al parecer el incremento se debe a un aumento en la actividad de la 17α hidroxilasa.

Regulación del inicio de la pubertad

Las gónadas de los niños se pueden estimular con gonadotropinas; sus hipófisis contienen gonadotropinas y sus hipotálamos, hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) (cap. 17). No obstante, tales gonadotropinas no se secretan. En monos inmaduros, es posible estimular ciclos menstruales normales por medio de la inyección pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, los cuales persisten siempre y cuando se prolongue la inyección pulsátil. Por tanto, al parecer la secreción pulsátil de dicha hormona es la que incita el inicio de la pubertad. Desde el nacimiento hasta la pubertad, existe un mecanismo nervioso que impide la liberación pulsátil normal de tal hormona. No se conoce la naturaleza del mecanismo que inhibe al generador pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, pero se sabe que hay uno o varios genes productores de sustancias estimuladoras de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, y una posibilidad interesante es la inhibición de estos genes antes de la pubertad (Recuadro clínico 22-2).

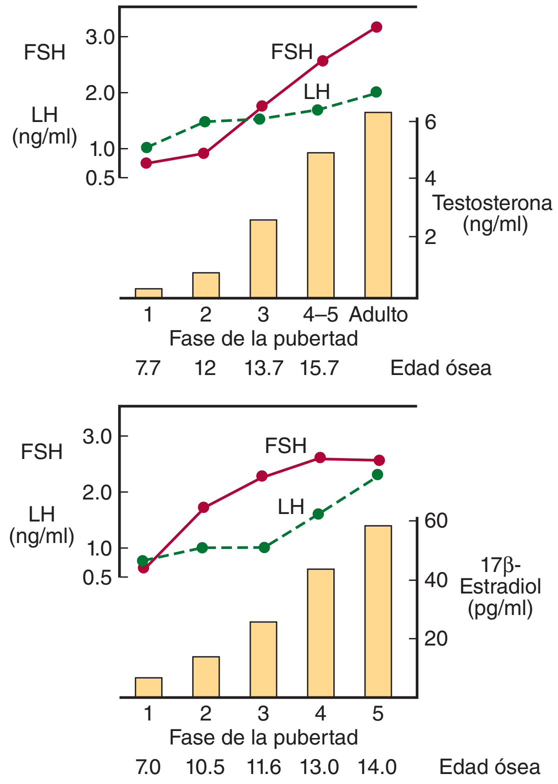


FIGURA 22-9 Cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas durante la pubertad en niños (*arriba*) y niñas (*abajo*). La primera fase de la pubertad es la preadolescencia en ambos géneros. En niños, la segunda fase se caracteriza por el crecimiento inicial de los testículos; la fase 3, por crecimiento del pene; la fase 4, por el crecimiento del glande del pene y, la fase 5, por los genitales del adulto. En niñas, la fase 2 se caracteriza por la presencia de botones mamarios; la fase 3, por la elevación y el crecimiento de las glándulas mamarias; la fase 4, por la proyección de las areolas y, la fase 5, por las glándulas mamarias de la mujer adulta. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. (Modificada y reproducida con autorización de Berenberg SR [editor]: *Puberty: Biologic and Psychosocial Components*. HE Stenfoert Kroese BV, 1975.)

RECUADRO CLÍNICO 22-2

Leptina

Desde hace tiempo se dice que es necesario alcanzar cierto peso corporal para que inicie la pubertad. Como consecuencia, las mujeres jóvenes que realizan ejercicio extenuante reducen su peso y dejan de menstruar (igual que las niñas con anorexia nerviosa). Si estas niñas empiezan a comer y a aumentar de peso, menstrúan de nuevo, esto es, "vuelven a la pubertad". Ahora se sabe que la leptina, hormona de la saciedad secretada por los adipositos, quizá constituye el enlace entre el peso corporal y la pubertad. Los ratones obesos ob/ob que no pueden elaborar leptina son infértiles y su fertilidad se restablece con inyecciones de esta sustancia. Asimismo, el tratamiento con leptina induce la pubertad precoz en hembras inmaduras de ratón. Sin embargo, la manera como aquélla participa en el contexto de la pubertad todavía se desconoce.

PUBERTAD PRECOZ Y TARDÍA

Precocidad sexual

En el cuadro 22-2 se muestran las causas principales de desarrollo sexual precoz en el ser humano. Este desarrollo temprano de las características sexuales secundarias sin gametogénesis, es consecutivo a la exposición anómala de los varones inmaduros a andrógenos o de las mujeres a estrógenos. Dicho síndrome se debe llamar **seudopubertad precoz** para distinguirlo de la **pubertad precoz verdadera** originada por un patrón púber normal en la secreción hipofisiaria de gonadotropinas.

La pubertad precoz constitucional es aquélla en la que es imposible definir una causa y es más frecuente en niñas en comparación con niños. En ambos géneros, los tumores o las infecciones del hipotálamo generan pubertad precoz. De hecho, en una serie muy grande de casos, el síntoma endocrino más frecuente de trastorno hipotalámico fue la pubertad precoz. En animales de experimentación, es posible generar esta última por medio de lesiones hipotalámicas. Al parecer las lesiones interrumpen el trayecto que normalmente detiene la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas. En algunos casos de pubertad precoz se identifican tumores hipofisiarios, pero la evidencia indica que estas neoplasias acompañan a la pubertad precoz sólo cuando hay una lesión secundaria del hipotálamo.

En ocasiones, se observa gametogénesis y esteroidogénesis tempranas sin un patrón pubescente en la secreción de gonadotropinas (precocidad independiente de las gonadotropinas). Por lo menos en algunos casos de esta enfermedad, la sensibilidad de los receptores

CUADRO 22-2 Clasificación de las causas de precocidad sexual en el ser humano

Pubertad precoz verdadera
Generales
Cerebrales: trastornos que abarcan la porción posterior del hipotálamo
Tumores
Infecciones
Anomalías embrionarias
Precocidad independiente de las gonadotropinas
Seudopubertad precoz (sin espermatogénesis ni desarrollo ovárico)
Glándulas suprarrenales
Hiperplasia suprarrenal virilizante congénita
Tumores secretores de andrógenos (en varones)
Tumores secretores de estrógenos (en mujeres)
Gonadales
Tumores testiculares de células de Leydig
Tumores ováricos de células de la granulosa
Varios

RECUADRO CLÍNICO 22-3

Hiperprolactinemia

Hasta 70% de los pacientes con adenomas cromófobos de la adenohipófisis presenta una concentración de prolactina plasmática elevada. En algunos casos, tal incremento se debe a la lesión del tallo hipofisiario, pero en casi todos los casos, los tumores celulares son los que secretan la hormona. La hiperprolactinemia puede causar galactorrea, aunque en muchos individuos no se observan alteraciones endocrinas. Por el contrario, la mayoría de las mujeres con galactorrea tiene una concentración normal de prolactina; sólo se observa incremento en menos de 33% de las pacientes con este trastorno.

Otra observación interesante es que entre 15 y 20% de las mujeres con amenorrea secundaria tiene prolactina alta y, cuando la secreción de prolactina disminuye, se restablecen los ciclos menstruales y la fertilidad. La prolactina genera amenorrea al bloquear la acción de las gonadotropinas sobre los ovarios, pero aún se debe comprobar de manera definitiva esta hipótesis. El hipogonadismo originado por los prolactinomas, se acompaña de osteoporosis por deficiencia estrogénica.

Como se mencionó antes, la hiperprolactinemia en varones se acompaña de impotencia e hipogonadismo, los cuales desaparecen cuando disminuye la secreción de prolactina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El uso de fármacos de prescripción es una causa frecuente de hiperprolactinemia. La secreción de prolactina por parte de la hipófisis queda suprimida por una sustancia cerebral, la dopamina. El empleo de medicamentos que antagonizan los efectos de la dopamina hacen que la hipófisis secrete prolactina. Ejemplo de algunos fármacos que ocasionan hiperprolactinemia son el tranquilizante mayor haloperidol y las fenotiacinas, muchos antipsicóticos y la cisaprida, que se administra para tratar las náuseas y el reflujo gastroesofágico en cancerosos. En la medida de lo posible, se debe interrumpir el uso del fármaco del que se sospecha ser el causante de la hiperprolactinemia, o ajustar sus dosis. Sea cual sea el origen, el tratamiento se orienta a restaurar las concentraciones normales de prolactina y evitar los efectos supresores en los ovarios y conservar la densidad ósea. Los agonistas de la dopamina también son beneficiosos en muchos casos, incluido el prolactinoma, y pueden usarse en pacientes en quienes es imposible dejar de usar el fármaco desencadenante.

de hormona luteinizante a las gonadotropinas aumenta por una mutación activadora en la proteína G que une a los receptores con la adenilil ciclasa.

Pubertad tardía o ausente

La edad normal en la cual pueden aparecer los cambios de la pubertad es tan variable que es imposible considerarla como tardía hasta que la menstruación falta después de los 17 años de edad o no se presente desarrollo testicular ulterior a los 20 años de vida. La falta de maduración por panhipopituitarismo se acompaña de enanismo y datos de otras alteraciones endocrinas. Los pacientes con patrón cromosómico XO y disgenesia gonadal también son enanos. En algunos individuos, la pubertad se retrasa aunque se observen gónadas y las demás funciones endocrinas sean normales. En el varón, este cuadro clínico se denomina **eunucoidismo** y, en la mujer, **amenorrea primaria** (véase Recuadro clínico 22-3).

MENOPAUSIA

En la mujer, los ovarios dejan de responder a las gonadotropinas con la edad y su función desciende de manera paulatina hasta que desaparecen los ciclos sexuales (**menopausia**). Esta falta de respuesta se acompaña de una reducción en el número de folículos primordiales, lo cual además constituye la causa (fig. 22-10). Los ovarios ya no secretan suficiente progesterona ni estradiol 17β y generan una pequeña cantidad de estrógenos gracias a la aromatización de la androstenediona en los tejidos periféricos (cap. 20). El útero y la vagina se atrofian de modo gradual. Conforme disminuye la retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona, la secreción de hormona foliculoestimulante aumenta y su concentración plasmática se eleva de manera considerable, mientras la concentración de hormona luteinizante permanece moderadamente alta. Las

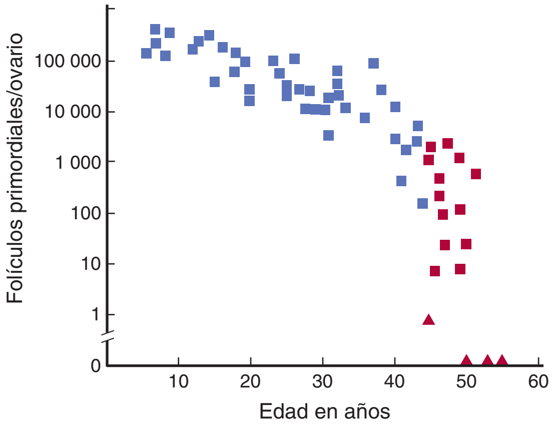


FIGURA 22-10 Número de folículos primordiales en cada ovario en mujeres de diferentes edades. Cuadros azules, mujeres premenopáusicas (menstruaciones regulares); cuadros rojos, mujeres perimenopáusicas (menstruaciones irregulares por lo menos durante un año); triángulos rojos, mujeres posmenopáusicas (sin menstruación por lo menos durante un año). Nótese que la escala vertical es logarítmica y que los valores son de un ovario en lugar de los dos. (Redibujada de PM Wise y reimpresa con autorización de Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF: Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1231.)

hembras de edad avanzada de ratones y ratas tienen periodos prolongados de diestro y una mayor secreción de gonadotropinas. En la mujer, la menopausia es precedida por una etapa llamada perimenopausia, que puede durar hasta 10 años. Durante la perimenopausia los niveles de FSH aumentan antes de que se observe un incremento en los de LH, y ello se debe a la disminución del estrógeno, la progesterona e inhibinas, por lo que se tornan irregulares las menstruaciones; todo lo anterior por lo regular sucede entre los 45 y 55 años. La edad promedio en que comienza la menopausia es de 52 años.

La pérdida de la función ovárica causa síntomas, como sensación de calor que se propaga del tronco a la cara (bochornos) y diaforesis nocturna. Además, el comienzo de la menopausia aumenta el riesgo de padecer algunas enfermedades, como osteoporosis, cardiopatía isquémica y nefropatía.

Se comenta que 75% de las mujeres menopáusicas manifiesta bochornos, los cuales persisten de manera intermitente hasta 40 años. Asimismo, éstos aparecen en caso de menopausia precoz o por ooforectomía bilateral, y se previenen con tratamiento estrogénico; también surgen luego de la castración en varones. Su causa se desconoce. Sin embargo, coinciden con las concentraciones máximas de hormona luteinizante. Esta última se secreta en forma de descargas episódicas o pulsátiles a intervalos de 30 o 60 min o más (**secreción cíclica horaria**), y en ausencia de hormonas gonadales, estas descargas son numerosas. Cada bochorno inicia con una descarga. No obstante, la hormona luteinizante misma no es la causa de los síntomas, puesto que éstos persisten una vez que se extirpa la hipófisis. Por el contrario, al parecer algún acontecimiento sensible a los estrógenos en el hipotálamo es el que inicia tanto la liberación de hormona luteinizante como el bochorno.

La función de los testículo tiende a descender lentamente con la edad pero no se sabe si hay una "menopausia masculina" (**andropausia**) similar a la que ocurre en la mujer.

APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

CICLO MENSTRUAL

El aparato reproductor femenino (fig. 22-11), a diferencia del masculino, sufre una serie de cambios cíclicos regulares que, desde el punto de vista teleológico, se deben considerar como preparaciones periódicas para la fertilización y el embarazo. En el ser humano y otros primates, el ciclo es **menstrual** y su característica más notable es la hemorragia vaginal periódica con la descamación de la mucosa uterina (**menstruación**). La duración del ciclo en la mujer es variable, pero el promedio es de 28 días desde el inicio de un periodo menstrual hasta el inicio del siguiente. Por costumbre, los días del ciclo se numeran, empezando con el primer día de la menstruación.

Ciclo ovárico

Desde el momento del nacimiento, bajo la cápsula ovárica se observan numerosos **folículos primordiales**. Cada uno contiene un óvulo inmaduro (fig. 22-11). Al principio de cada ciclo, varios folículos crecen y se forma una cavidad alrededor del óvulo (**antro ovárico**). Esta cavidad se llena de líquido folicular. En el ser humano, por lo general uno de los folículos de un ovario empieza a crecer rápidamente alrededor del sexto día y se convierte en el **folículo dominante**, mientras los otros sufren regresión con formación de **folículos atrésicos**. Uno de los mecanismos que intervienen en el proceso de atresia es la apoptosis. No se sabe la manera como se selecciona al folículo dominante en esta **fase folicular** del ciclo menstrual, pero al parecer se relaciona con el potencial del folículo para secretar los estrógenos necesarios para su maduración final. Cuando una mujer recibe preparaciones de gonadotropinas hipofisarias humanas altamente purificadas por medio de una inyección, varios folículos crecen de modo simultáneo.

En la figura 22-11, se muestra la estructura de un folículo ovárico en crecimiento (de **de Graaf**). La fuente principal de estrógenos circulantes es el grupo de células de la granulosa de los ovarios; no obstante, las células de la **teca interna** del folículo son necesarias para la producción estrogénica, puesto que secretan andrógenos, los cuales son aromatizados hasta formar estrógenos en las células de la granulosa.

Alrededor del día 14 del ciclo, el folículo distendido se rompe y el óvulo sale hacia la cavidad abdominal. Este fenómeno se denomina **ovulación**. El óvulo es recibido por la fimbria de las trompas uterinas (oviductos), es transportado hasta el útero y a menos que ocurra fertilización, sale a través de la vagina.

El folículo roto en el momento de la ovulación se llena rápidamente de sangre, formando lo que en ocasiones se conoce como **cuerpo hemorrágico**. Cuando el folículo sangra ligeramente hacia la cavidad abdominal, provoca irritación peritoneal acompañada de dolor pélvico intermenstrual. Las células de la teca y la granulosa que revisten al folículo proliferan rápidamente y la sangre coagulada es sustituida por **células lúteas**, formando el **cuerpo lúteo** (dichas células contienen abundantes lípidos y son de color amarillento). De esta manera, empieza la **fase lútea** del ciclo menstrual, durante la cual las células lúteas secretan estrógenos y progesterona. El crecimiento del cuerpo lúteo depende de su riego; se ha demostrado que para este acontecimiento es indispensable el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (cap. 31).

Si se produce embarazo, el cuerpo lúteo persiste y las menstruaciones desaparecen hasta después del parto. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo empieza a degenerar unos cuatro días antes de la siguiente menstruación (día 24 del ciclo) y finalmente es sustituido por tejido cicatrizal, formando el **cuerpo albicans** (**blanco**).

El ciclo ovárico en otros mamíferos es similar, pero muchas especies ovulan varios folículos y dan a luz a varios productos al mismo tiempo. En algunas subespecies de mamíferos se forma cuerpo lúteo, mas no en otras.

En el ser humano, no se forman óvulos nuevos después del nacimiento. En el curso del desarrollo fetal, los ovarios contienen cerca de siete millones de folículos primordiales. No obstante, muchos sufren atresia (involución) antes del nacimiento y otros se pierden después del mismo. En el momento del nacimiento, las mujeres poseen alrededor de 2 millones de óvulos, pero 50% es atrésico. El millón sano es objeto de la primera parte de la primera división meiótica en este momento y entra en una interrumpida profase, en la cual aquellos que sobreviven persisten hasta la madurez. La atresia continúa durante el desarrollo y el número de óvulos en ambos ovarios en el transcurso de la pubertad es menor de 300 000 (fig. 22-10).

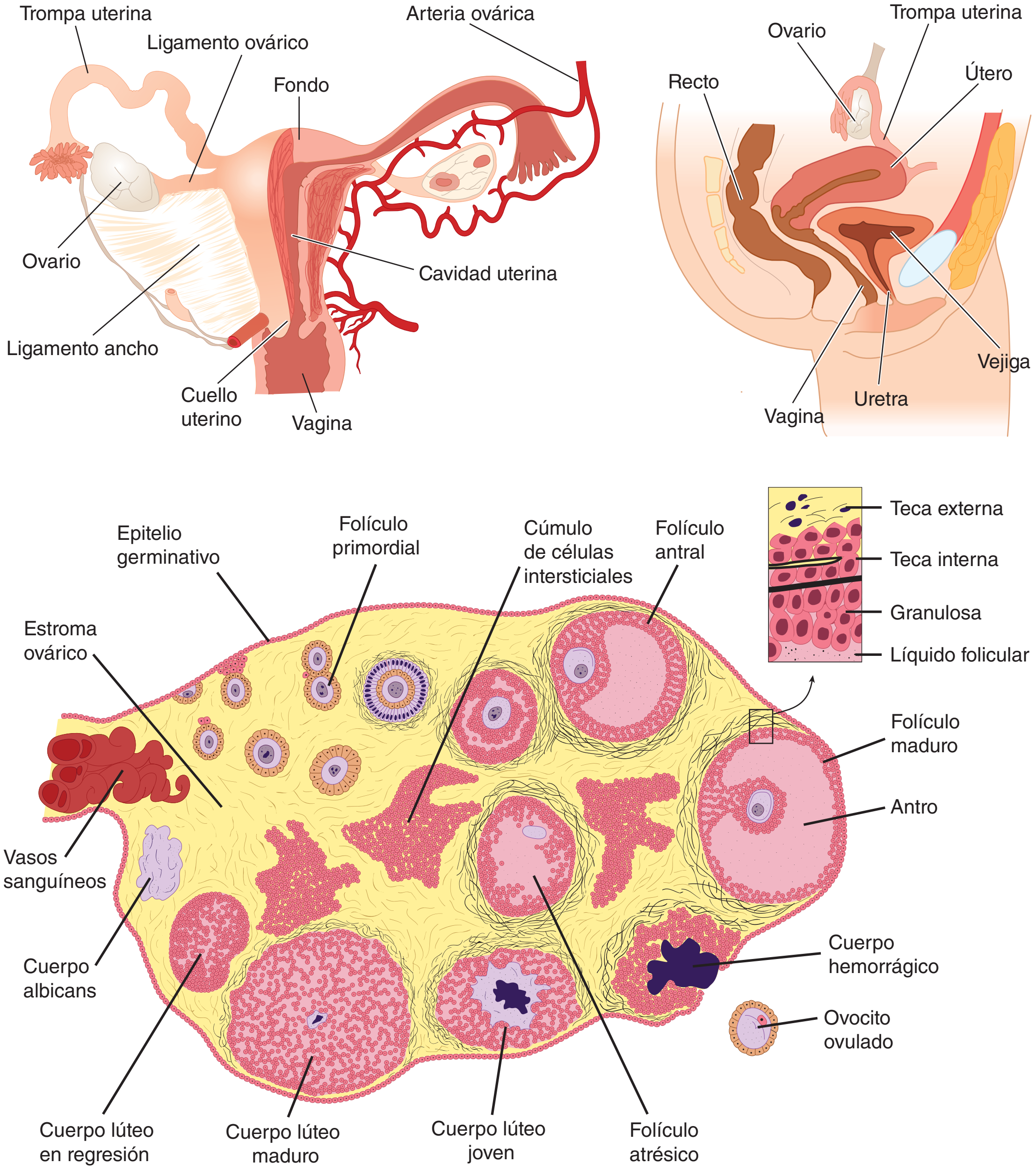

Trompa uterina
Ligamento ovárico
Arteria ovárica
Fondo
Ovario
Cavidad uterina
Ligamento ancho
Cuello uterino
Vagina
Ovario
Trompa uterina
Recto
Útero
Vejiga
Uretra
Vagina
Epitelio germinativo
Folículo primordial
Cúmulo de células intersticiales
Folículo antral
Teca externa
Teca interna
Granulosa
Líquido folicular
Estroma ovárico
Folículo maduro
Antro
Vasos sanguíneos
Cuerpo albicans
Cuerpo hemorrágico
Ovocito ovulado
Cuerpo lúteo en regresión
Cuerpo lúteo maduro
Cuerpo lúteo joven
Folículo atrésico

FIGURA 22-11 **Anatomía funcional del aparato reproductor femenino.** Los órganos del aparato reproductor femenino comprenden ovarios, útero, trompas uterinas y glándulas mamarias. Se muestra el desarrollo secuencial de un folículo, la formación del cuerpo lúteo y la atresia folicular.

Normalmente sólo madura uno de estos óvulos por ciclos (o alrededor de 500 durante la vida reproductiva normal); el resto degenera. Justo antes de la ovulación, termina la primera división meiótica. Una de las células hijas, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma, mientras la otra, el **primer cuerpo polar**, se fragmenta y desaparece. El segundo ovocito empieza de inmediato la segunda división meiótica, pero ésta se detiene durante la metafase y concluye sólo cuando un espermatozoide penetra al ovocito. En este momento, se desprende el **segundo cuerpo polar** y el óvulo fertilizado procede hasta formar un individuo nuevo. La pausa en metafase es consecutiva, por lo menos en algunas especies, a la formación en el óvulo de la proteína **pp39**^{mos}, que es codificada por el protooncogén **c**-*mos*. Cuando se presenta la fertilización, la pp39^{mos} es destruida en los primeros 30 min por medio de la **calpaína**, una cisteína proteasa supeditada al calcio.

Ciclo uterino

Al final de la menstruación, ya se han desprendido todas las capas con excepción de la más profunda. Enseguida, crece un endometrio nuevo bajo la influencia de los estrógenos provenientes del folículo en crecimiento. El espesor endometrial aumenta rápidamente entre el quinto y el decimocuarto días del ciclo menstrual. Conforme el espesor se incrementa, las glándulas uterinas aumentan de longitud (fig. 22-12) pero no se contorsionan ni secretan nada. Tales cambios endometriales se denominan proliferativos y esta parte del ciclo

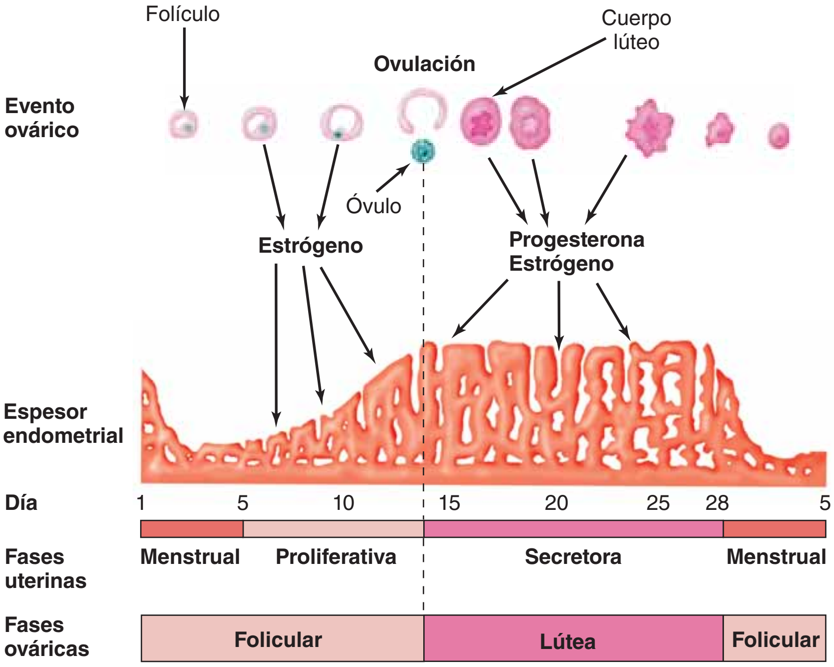


FIGURA 22-12 Relación entre los cambios ováricos y uterinos durante el ciclo menstrual. (Con autorización de Windmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

menstrual recibe, en ocasiones, el nombre de **fase proliferativa**; también se le llama fase preovulatoria o folicular del ciclo. Después de la ovulación, el endometrio adquiere gran vascularidad y se edematiza ligeramente bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona provenientes del cuerpo lúteo. Las glándulas adquieren forma de espiral y son tortuosas cuando empiezan a secretar un líquido transparente. Como consecuencia, esta fase del ciclo se conoce como **fase secretora** o **lútea**. Al final de ésta, el endometrio, al igual que la adenohipófisis, produce prolactina, pero la función de esta prolactina endometrial se desconoce.

El riego del endometrio proviene de dos tipos de arterias: los dos tercios superficiales del endometrio descamado durante la menstruación, **estrato funcional**, son regados por **arterias espirales** largas (fig. 22-13), mientras la capa profunda que no se descama, el **estrato basal**, es regada por las **arterias basilares**, las cuales son más cortas y rectas.

Una vez que el cuerpo lúteo sufre regresión, desaparece el apoyo hormonal del endometrio. Este último se adelgaza y las arterias espirales se tornan más tortuosas. Aparecen focos necróticos en el endometrio y éstos se fusionan. Además, las paredes de las arterias espirales sufren espasmo y degeneran, lo cual propicia pequeñas hemorragias que confluyen y generan el flujo menstrual.

Quizás el vasoespasmo sea causado por la liberación circunscrita de prostaglandinas. Éstas abundan en el endometrio secretor y en la sangre menstrual; la infusión de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) causa necrosis endometrial y hemorragia.

Desde el punto de vista de la función endometrial, la fase proliferativa del ciclo menstrual constituye el restablecimiento del epitelio perdido en la menstruación precedente y la fase secretora corresponde a la preparación del útero para la implantación del óvulo fertilizado. La duración de la fase secretora es muy constante, de

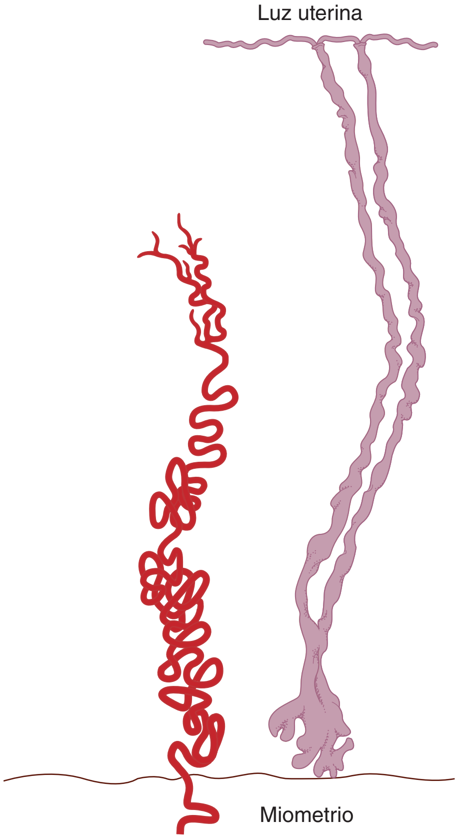


FIGURA 22-13 Arteria espiral del endometrio. Esquema de una arteria espiral (*izquierda*) y dos glándulas uterinas (*derecha*) del endometrio de un mono rhesus; inicio de la fase secretora. (Con autorización de Daron GH: The arterial pattern of the tunica mucosa of the uterus in the *Macacus rhesus*. Am J Anat 1936;58:349.)

casi 14 días, y las variaciones observadas en los cambios del ciclo menstrual son básicamente originadas por variaciones en la duración de la fase proliferativa. Cuando no se produce fertilización durante la fase secretora, el endometrio se descama y empieza un nuevo ciclo.

Menstruación normal

La sangre menstrual es principalmente arterial y sólo 25% es de origen venoso. Aquélla contiene restos hísticos, prostaglandinas y abundante fibrinolisina del tejido endometrial. La fibrinolisina lisa los coágulos, de manera que la sangre menstrual normalmente no contiene coágulos a menos que la cantidad sea excesiva.

Por lo general, el flujo menstrual tiene una duración de tres a cinco días, pero puede ser de un día o hasta de ocho días en mujeres sanas. La cantidad de sangre expulsada varía desde un ligero manchado hasta 80 ml; la cantidad promedio es de 30 ml. Más de 80 ml es anormal. Evidentemente, la cantidad de sangre depende de una serie de factores, como el espesor del endometrio, el uso de medicamentos y algunas enfermedades que repercuten sobre el mecanismo de coagulación.

Ciclos anovulatorios

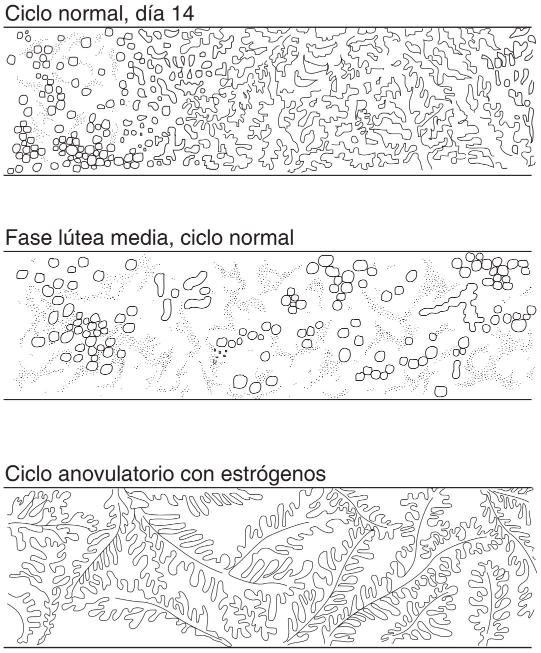
En algunos casos, no ocurre ovulación durante el ciclo menstrual. Estos ciclos anovulatorios son habituales durante los primeros 12 a 18 meses ulteriores a la menarquia y de nuevo antes de iniciada la menopausia. En ausencia de ovulación, no se forma cuerpo lúteo ni se generan los efectos de la progesterona sobre el endometrio. Los estrógenos provocan su crecimiento y el endometrio proliferativo adquiere el espesor suficiente como para fragmentarse y ser descamado. El intervalo hasta la hemorragia es variable, pero casi siempre ocurre menos de 28 días después de la fecha de última menstruación. La cantidad de sangre también es variable y puede ser desde muy escasa hasta relativamente abundante.

Cambios cíclicos del cuello uterino

Si bien es continuación del cuerpo uterino, el cuello uterino difiere en varios aspectos. La mucosa de este último no presenta descamación cíclica, pero el moco cervical tiene cambios regulares. Los estrógenos lo hacen más fluido y alcalino, transformaciones que facilitan la supervivencia y el transporte de los espermatozoides. La progesterona lo hace más espeso, pegajoso y celular. El moco es más fluido en el momento de la ovulación y su elasticidad o **filancia** aumenta, de manera que hacia la mitad del ciclo una gota se puede extender hasta formar un hilo largo y delgado de 8 a 12 cm o más de longitud. Además, al extender una capa sobre una laminilla, el moco se seca formando un patrón de helecho (fig. 22-14). Después de la ovulación y durante el embarazo, el moco es espeso y no se forma dicho patrón.

Ciclo vaginal

Bajo la influencia de los estrógenos, el epitelio vaginal se cornifica y es posible identificar células epiteliales cornificadas en el frotis vaginal. Bajo la influencia de la progesterona, se secreta un moco espeso y el epitelio prolifera y se infiltra con leucocitos. Los cambios cíclicos en el frotis vaginal de las ratas son más o menos acentuados. En el ser humano y en tras especies, los cambios son similares pero no tan claros.



Ciclo normal, día 14

Fase lútea media, ciclo normal

Ciclo anovulatorio con estrógenos

FIGURA 22-14 Patrones que se forman cuando el moco cervical se extiende en una laminilla, se permite que seque y se examina bajo el microscopio. La progesterona aumenta el espesor y la celularidad del moco. En el frotis de una paciente que no ovula (***abajo***), no existe progesterona para inhibir el patrón de helecho inducido por los estrógenos.

Cambios cíclicos en las glándulas mamarias

Por lo general, la lactancia inicia al final del embarazo pero durante el ciclo menstrual aparecen algunos cambios cíclicos en las glándulas mamarias. Los estrógenos causan proliferación de los conductos mamarios, mientras la progesterona estimula el crecimiento de los lóbulos y los alveolos. El edema y la hipersensibilidad de las glándulas mamarias que muchas mujeres experimentan durante los 10 días previos a la menstruación, probablemente se deben a distensión de los conductos, hiperemia y edema del tejido intersticial de la glándula mamaria. Estos cambios presentan regresión, junto con los síntomas, en el curso de la menstruación.

Cambios durante el coito

La mujer, en la excitación sexual, secreta líquido en las paredes vaginales, quizá por la liberación de péptido intestinal vasoactivo a partir de los nervios vaginales. Las glándulas vestibulares también secretan moco lubricante. El tercio superior de la vagina es sensible a la distensión, mientras el estímulo táctil de los labios menores y el clítoris aumentan la excitación sexual. Estos estímulos son reforzados por estímulos táctiles de las glándulas mamarias y, al igual que en el varón, por estímulos visuales, auditivos y olfatorios, los cuales van intensificando las sensaciones hasta el orgasmo. En el transcurso de este último, las paredes vaginales se contraen de manera rítmica gracias al sistema autónomo. También viajan impulsos por los nervios pudendos, los cuales generan contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso. Las contracciones vaginales ayudan al transporte de espermatozoides, pero no son indispensables para el mismo, puesto que la fertilización del óvulo no depende del orgasmo femenino.

Indicadores de ovulación

Es importante conocer el momento de la ovulación durante el ciclo menstrual para incrementar la fertilidad o, por el contrario, para la planificación familiar. Un indicador conveniente y más o menos confiable del momento de la ovulación es el cambio (casi siempre elevación) de la temperatura corporal basal **(fig. 22-15)**. Ésta se incrementa uno a dos días después de la ovulación. Las mujeres interesadas en llevar una gráfica precisa de la temperatura deben usar un termómetro digital y obtener la temperatura (ya sea bucal o rectal)

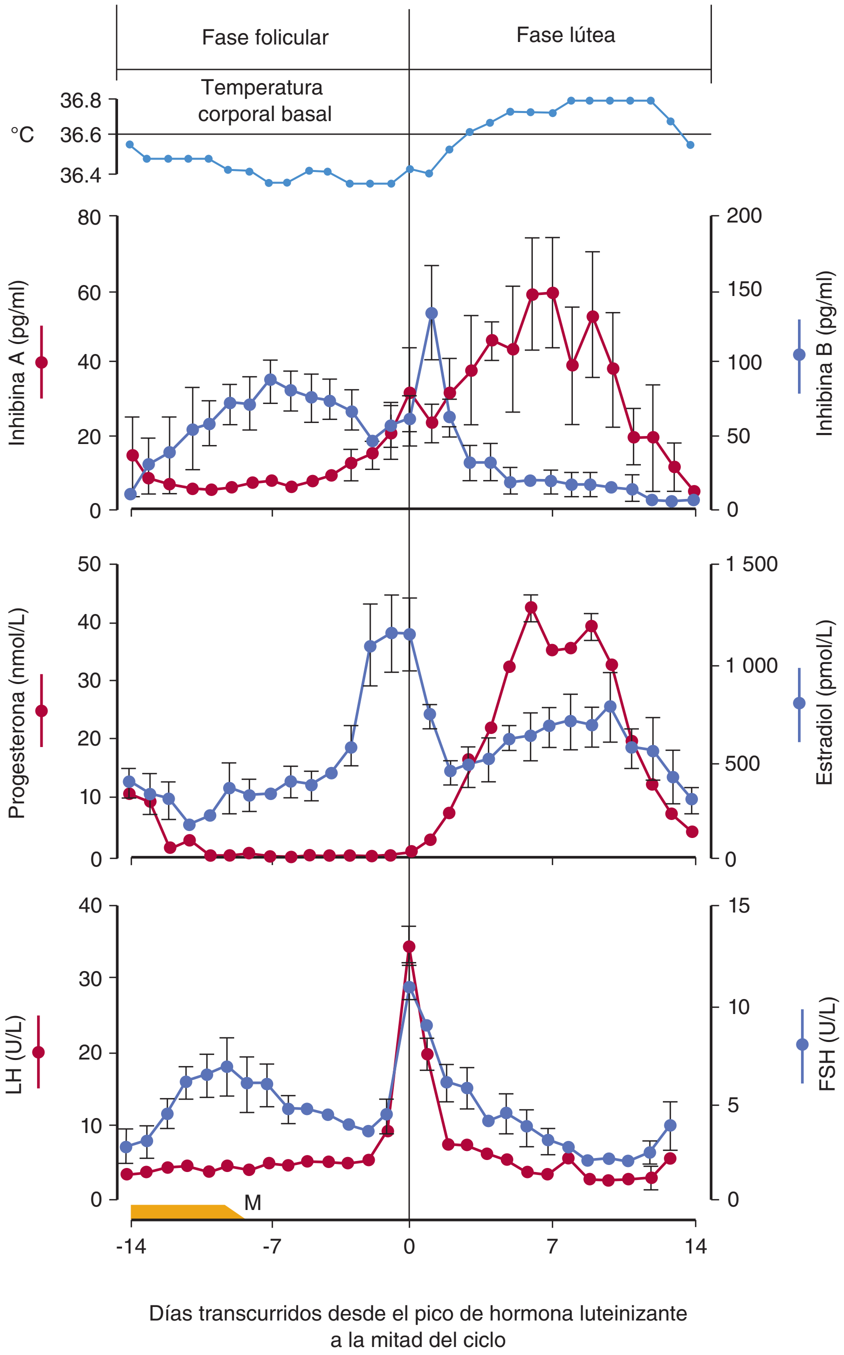


FIGURA 22-15 Temperatura corporal basal y concentración plasmática de hormonas (media ± error estándar) durante el ciclo menstrual normal en mujeres. Los valores se alinean en relación con el día del valor máximo (pico) de hormona luteinizante (LH) a la mitad del ciclo. FSH, hormona foliculoestimulante; M, menstruaciones.

por la mañana antes de levantarse. La causa del incremento de temperatura durante la ovulación quizá se debe a un aumento en la secreción de progesterona, puesto que esta hormona es termógena.

El valor máximo de la secreción de hormona luteinizante desencadena la ovulación y normalmente ésta aparece 9 h después del valor máximo de la hormona luteinizante a la mitad del ciclo (fig. 22-15). El óvulo vive casi 72 h una vez que es expulsado del folículo, pero se puede fertilizar durante un periodo mucho más corto. En un estudio sobre la relación entre el coito aislado y el embarazo, 36% de las mujeres se embarazó después de haber tenido relaciones sexuales al día de la ovulación, pero con el coito días después de la ovulación, el porcentaje fue de cero. Asimismo, el coito aislado durante el primer y segundo días antes de la ovulación, generó embarazo en 30% de los casos. Unas cuantas mujeres se embarazaron con coitos aislados los días tres, cuatro o cinco antes de la ovulación, si bien el porcentaje fue mucho menor, por ejemplo, 8%, el quinto día antes de la ovulación. Por tanto, algunos espermatozoides viven en el aparato genital femenino 120 h antes de la ovulación y fertilizan al óvulo, pero la mayor parte del periodo fértil es claramente en las 48 h previas a la ovulación. No obstante, para quienes están interesados en el "método del ritmo" como medida anticonceptiva, se debe subrayar la existencia de casos poco comunes, pero registrados en la literatura, de embarazos por coitos aislados en cualquier día del ciclo.

Ciclo del estro

Los mamíferos y otros primates no menstrúan y su ciclo sexual se denomina **ciclo del estro**. Recibe su nombre por el periodo claro de "calor" (**estro**) en el momento de la ovulación, el cual de modo habitual es la única época durante la cual la hembra adquiere interés sexual. En las especies que ovulan de manera espontánea con ciclos del estro, como la rata, la hembra no muestra hemorragias vaginales episódicas, pero los acontecimientos endocrinos de fondo son básicamente los mismos comparados con los del ciclo menstrual. En otras especies, la ovulación es inducida por la copulación (ovulación refleja).

HORMONAS OVÁRICAS

Aspectos químicos, biosíntesis y metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos naturales son el **estradiol 17β**, la **estrona** y el **estriol** (fig. 22-16). Son esteroides C18 que carecen de un grupo metil angular adherido en la posición 10 o una configuración ê^{4}-3-ceto en el anillo A. Son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19), que convierte la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona (fig. 22-16). Esta última reacción también se produce en grasa, hígado, músculo y cerebro.

Las células de la teca interna poseen numerosos receptores de hormona luteinizante que actúa a través del cAMP para incrementar la conversión de colesterol en androstenediona. Las células de la teca interna suministran androstenediona a las células de la granulosa. Éstas, a su vez, elaboran estradiol cuando reciben andrógenos (fig. 22-17) y al parecer el estradiol que generan en los primates es secretado hacia el líquido folicular. Las células de la granulosa poseen

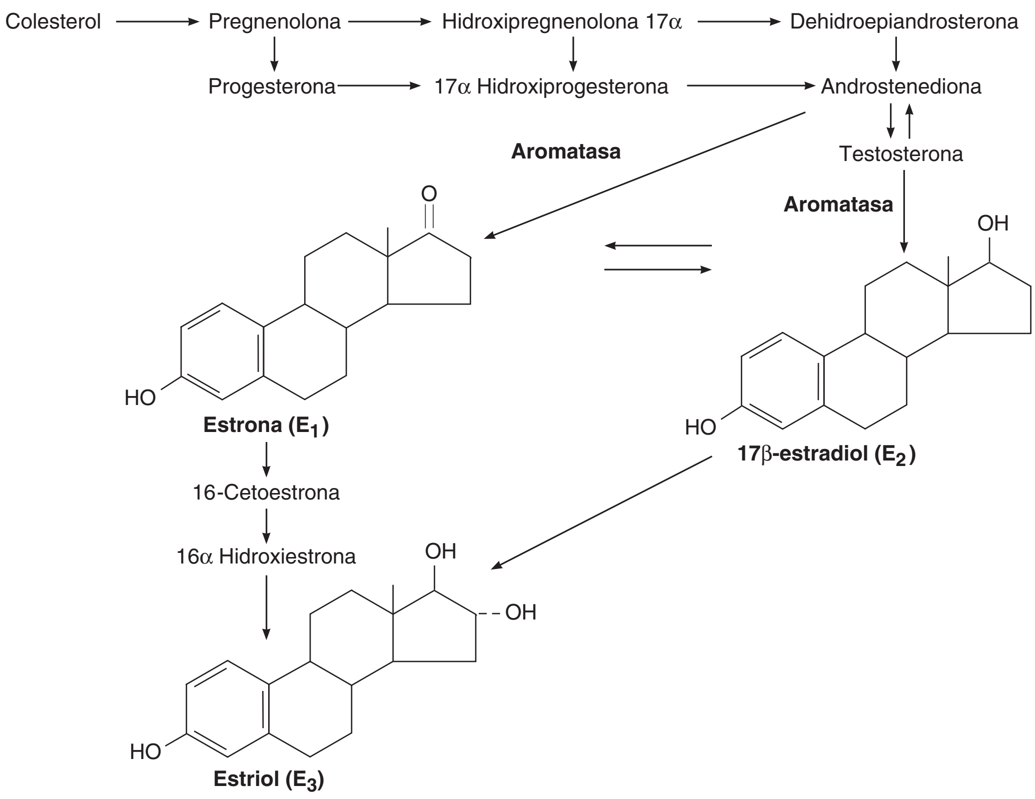


FIGURA 22-16 **Biosíntesis y metabolismo de los estrógenos.** En la figura 20-7 aparecen las fórmulas de los esteroides precursores.

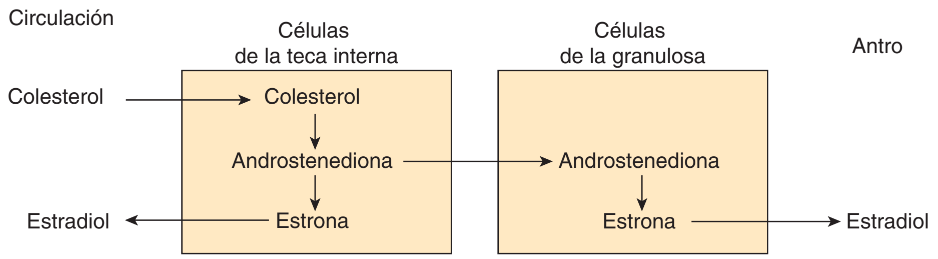


FIGURA 22-17 **Interacciones entre las células de la teca y la granulosa en la síntesis y la secreción del estradiol.**

numerosos receptores de hormona foliculoestimulante; ésta facilita la secreción de estradiol al actuar a través del cAMP, con incremento de su actividad como aromatasa. Las células maduras de la granulosa también adquieren receptores de hormona luteinizante que estimula la producción de estradiol.

Cerca de 2% del estradiol circulante se encuentra libre y el resto se enlaza a proteínas: 60% a albúmina y 38% a la misma globulina transportadora de esteroides gonadales (GBG) que se une a la testosterona.

El estradiol, la estrona y el estriol son convertidos en glucurónido en el hígado, y conjugados con sulfato. Tales compuestos, con sus metabolitos, se eliminan en la orina. Una buena cantidad de ellos se descarga en la bilis y se resorbe hacia la circulación (circulación enterohepática).

Secreción

La concentración plasmática de estradiol durante el ciclo menstrual se muestra en la figura 22-15. Casi todo este estrógeno proviene del ovario y se producen dos valores máximos en la secreción: uno justo antes de la ovulación y otro a la mitad de la fase lútea. La cantidad secretada de estradiol es de 36 μg/día (133 nmol/día) al principio de la fase folicular; 380 μg/día antes de la ovulación, y 250 μg/día hacia la mitad de la fase lútea (cuadro 22-3). Luego de la menopausia, la secreción de estrógenos desciende hasta alcanzar una concentración muy reducida.

Como ya se mencionó, la producción de estradiol en el varón es de alrededor de 50 μg diarios (184 nmol diarios).

Efectos sobre los genitales femeninos

Los estrógenos facilitan el crecimiento de los folículos ováricos y aumentan la motilidad de las trompas uterinas. Ya se describió su participación en los cambios cíclicos del endometrio, el cuello uterino y la vagina. Aquéllos incrementan el riego del útero y tienen efectos importantes sobre el músculo liso del mismo. En las mujeres inmaduras y castradas, el útero es pequeño y el miometrio es atrófico e inactivo. Los estrógenos aumentan la cantidad de músculo uterino y su contenido de proteínas contráctiles. Por la actividad de los estrógenos, el músculo se activa y excita y, en cada fibra, los potenciales de acción son más frecuentes. El útero "dominado por estrógenos" es también más sensible a la oxitocina.

El tratamiento prolongado con estrógenos causa hipertrofia endometrial. Al suspender las medidas terapéuticas estrogénicas, aparece descamación con una **hemorragia por supresión**. Durante el tratamiento, en ocasiones se observan hemorragias intermenstruales cuando se proporcionan estrógenos por periodos prolongados. La exposición duradera a un estrógeno solo (no antagonizada por la progesterona) ha sido señalada como un factor de riesgo para la aparición de cáncer de endometrio.

Efectos sobre los órganos endocrinos

Los estrógenos reducen la secreción de hormona foliculoestimulante. En ciertas circunstancias, inhiben la secreción de hormona luteinizante (retroalimentación negativa), pero en otras la aumentan (retroalimentación positiva). En algunos casos, se utilizan grandes dosis de estrógenos por cuatro a seis días para evitar la concepción después del coito durante el periodo fértil ("anticonceptivo del día siguiente"). Sin embargo, en este caso, tal vez el embarazo se evita por interferencia con la implantación del óvulo y no por cambios en la secreción de gonadotropinas.

Los estrógenos aumentan la secreción de angiotensinógeno y globulina transportadora de hormona tiroidea; tienen un efecto anabólico importante en los pollos y el ganado, quizás al estimular la secreción de andrógenos en las suprarrenales; se ha utilizado el tratamiento comercial con estrógenos para aumentar el peso de los ani-

CUADRO 22-3 **Producción de esteroides sexuales durante 24 h en mujeres que se encuentran en diferentes estadios del ciclo menstrual**

Esteroide sexual	Fase folicular incipiente	Preovulatoria	Mitad de la fase lútea
Progesterona (mg)	1.0	4.0	25.0
17 hidroxiprogesterona (mg)	0.5	4.0	4.0
Dehidroepiandrosterona (mg)	7.0	7.0	7.0
Androstenediona (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterona (μg)	144.0	171.0	126.0
Estrona (μg)	50.0	350.0	250.0
Estradiol (μg)	36.0	380.0	250.0

Con autorización de Baird DT, Fraser IS: Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 beta and estrone in women throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1974 Jun; 38(6):1009-1017.

males domésticos. Aquéllos causan el cierre de las epífisis en seres humanos (cap. 21).

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los estrógenos regulan el estro en los animales y aumentan la libido en los seres humanos. Al parecer ejercen esta acción por su actividad directa sobre algunas neuronas en el hipotálamo. Además, incrementan la proliferación de dendritas en las neuronas y el número de perillas sinápticas en ratones.

Efectos sobre las glándulas mamarias

Los estrógenos causan crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias y, en gran parte, regulan el crecimiento mamario durante la pubertad en las niñas; se les ha llamado “hormona de crecimiento mamario”. También son la causa de la pigmentación de las areolas, si bien ésta se acentúa durante el primer trimestre del embarazo más que durante la pubertad. Más adelante, se describe su participación en la regulación del crecimiento mamario y la lactancia.

Características sexuales secundarias femeninas

Los cambios del cuerpo de las niñas durante la pubertad, además del crecimiento de las glándulas mamarias, el útero y la vagina, son originados, en parte, por los estrógenos, que son las “hormonas feminizantes”, aunque la feminización simplemente ocurre, en parte, por ausencia de andrógenos testiculares. Las mujeres tienen hombros angostos y caderas anchas, muslos que se juntan y brazos que se separan (**ángulo de soporte** amplio). Esta forma del cuerpo, además de la distribución femenina de la grasa en las glándulas mamarias y los glúteos, también se observa en los varones castrados. En la mujer, la laringe conserva sus proporciones de la prepubescencia y la voz preserva su tonalidad alta. Las mujeres tienen menos vello corporal y más pelo en la piel cabelluda y casi siempre el vello púbico adquiere un patrón característico de triángulo invertido. Sin embargo, en ambos géneros, el crecimiento del vello púbico y axilar se debe a los andrógenos y no a los estrógenos.

Otras acciones

Las mujeres normalmente retienen sal y agua, y aumentan de peso antes de la menstruación. Los estrógenos originan algún grado de retención de sal y agua. No obstante, durante la fase lútea se eleva ligeramente la secreción de aldosterona, lo cual también contribuye a la retención premenstrual de líquidos.

Se dice que los estrógenos transforman las secreciones de las glándulas sebáceas en sustancias más líquidas y de esta manera contrarrestan el efecto de la testosterona e inhiben la formación de **comedones** (“puntos negros”) y acné. El eritema palmar, los angiomas aracniformes y el crecimiento mamario leve, observados en las hepatopatías avanzadas, son causados por la mayor cantidad de estrógenos circulantes. Este incremento es consecuencia del metabolismo hepático reducido de la androstenediona; por ello, este andrógeno se encontrará más disponible para ser transformado en estrógenos.

Los estrógenos poseen una acción reductora del colesterol plasmático considerable y provocan vasodilatación rápida al aumentar la producción local de óxido nítrico. En el capítulo 21, se describe su actividad sobre el hueso.

Mecanismo de acción

Se conocen dos tipos principales de receptores nucleares estrogénicos: el receptor α (ERα), codificado por un gen ubicado en el cromosoma 6; y el receptor estrogénico β (ERβ), codificado por un gen situado en el cromosoma 14. Ambos son miembros de la superfamilia de receptores nucleares (cap. 2). Después de unirse al estrógeno, forman homodímeros y se unen al DNA, con lo cual alteran su transcripción. Algunos tejidos contienen un tipo u otro, pero también existen casos en los que se superponen y algunos tejidos contienen tanto receptor estrogénico α como β. El primero abunda principalmente en útero, riñones, hígado y corazón, mientras el segundo se halla sobre todo en ovarios, próstata, pulmones, tubo digestivo, sistema hematopoyético y sistema nervioso central (SNC). El ERα y el ERβ también pueden formar heterodímeros. Tanto los machos como las hembras de ratón en los cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico α son infértiles, padecen osteoporosis y siguen creciendo puesto que sus epífisis no se cierran. Las hembras en las cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico β son infértiles, pero los machos con esta misma inactivación son fértiles aunque sus próstatas son hiperplásicas y tienen poca grasa. Existen isoformas de ambos receptores y, al igual que los receptores tiroideos, pueden unirse a diversos factores activadores y estimuladores. En algunas circunstancias, el receptor estrogénico β impide la transcripción del receptor estrogénico α. Por ende, sus acciones son complejas, múltiples y variadas.

La mayor parte de los efectos de los estrógenos es de tipo genómica, esto es por sus acciones sobre el núcleo; en cambio, otras son tan rápidas que es difícil creer que sean reguladas a través de la producción de mRNA. Tales efectos comprenden la influencia sobre la secreción neuronal en el encéfalo y, quizás, efectos por retroalimentación sobre la secreción de gonadotropinas. Cada vez hay más información que demuestra que estos efectos son regulados por receptores de la membrana celular, los cuales al parecer son similares desde el punto de vista estructural a los receptores nucleares y generan sus efectos a través de trayectos intracelulares de cinasas activadas por mitógenos. Los receptores de membrana también tienen acciones rápidas sobre progesterona, testosterona, glucocorticoides, aldosterona y 1,25 dihidroxicolecalciferol (véase cap. 16).

Estrógenos sintéticos y ambientales

El derivado etinil del estradiol es un estrógeno potente y a diferencia de los estrógenos naturales, es relativamente activo cuando se ingiere porque es resistente al metabolismo hepático. La actividad de las hormonas naturales es reducida cuando se administra por vía oral, puesto que el drenaje venoso porta del intestino los transporta hasta el hígado, donde son inactivados antes de alcanzar la circulación general. Algunas sustancias no esteroides y unos cuantos compuestos encontrados en las plantas poseen actividad estrogénica. Los fitoestrógenos rara vez constituyen un problema en la alimentación del ser humano, pero sí tienen efectos indeseables en animales de granja. Las **dioxinas**, las cuales se encuentran en el ambiente y son producidas por gran variedad de procesos industriales, activan los elementos de la respuesta estrogénica en los genes. Sin embargo, se ha informado que poseen efectos tanto antiestrogénicos como estrogénicos y su participación, si es que tienen alguna, en la aparición de enfermedades en el ser humano sigue siendo un tema de desacuerdo y debate.

Los estrógenos naturales poseen efectos tanto indeseables como deseables (p. ej., conservan al hueso en la osteoporosis, pero pueden provocar cáncer uterino y mamario) por ello, se están buscando estrógenos "hechos a la medida" con efectos selectivos en el ser humano. Dos compuestos, el **tamoxifeno** y el **raloxifeno**, muestran características prometedoras a este respecto. Ninguno combate los síntomas de la menopausia, pero ambos tienen los efectos conservadores de hueso del estradiol. Además, el tamoxifeno no estimula la glándula mamaria y el raloxifeno no estimula ni a ésta ni al útero. La manera como los efectos de estos moduladores selectivos del receptor de estrógenos (**SERM**) se llevan a cabo, se debe a la complejidad de los receptores estrogénicos y por tanto, a las diferencias en la manera en que los complejos receptor-fijador que forman, se unen con el DNA.

Aspectos químicos, biosíntesis y metabolismo de la progesterona

La progesterona es un esteroide C$_{21}$ (fig. 22-18) secretado por el cuerpo lúteo, placenta y en menor cantidad, el folículo. Es un intermediario importante en la biosíntesis de los esteroides en todos los tejidos que secretan hormonas esteroides y al parecer una pequeña cantidad penetra en la circulación desde los testículos y la corteza de las glándulas suprarrenales. Cerca de 2% de la progesterona circulante se encuentra libre, mientras 80% se encuentra unida a la albúmina y 18% a la globulina transportadora de corticoesteroides. La progesterona tiene una vida media corta y se convierte en el hígado en pregnanediol, que se conjuga para formar ácido glucurónico y se excreta en la orina.

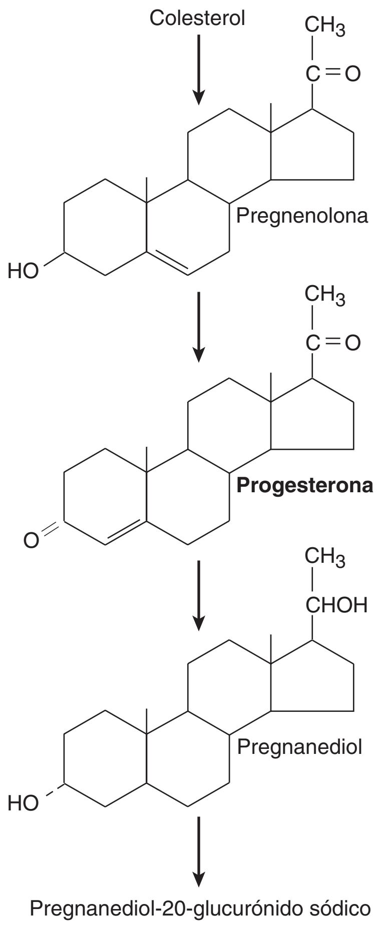


FIGURA 22-18 Biosíntesis de la progesterona y principal vía del metabolismo. También se forman otros metabolitos.

Secreción

En el varón, la concentración plasmática de progesterona es de 0.3 ng/ml (1 nmol/L); en la mujer, es 0.9 ng/ml (3 nmol/L) durante la fase folicular del ciclo menstrual (fig. 22-15). Esta diferencia se debe a la secreción de pequeñas cantidades de progesterona en las células de los folículos ováricos; las células de la teca proporcionan pregnenolona a las células de la granulosa, las cuales la convierten en progesterona. Al final de la fase folicular, la secreción de progesterona empieza a aumentar. Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo genera grandes cantidades de progesterona (cuadro 22-3) y la concentración de progesterona plasmática aumenta de modo considerable hasta alcanzar una concentración máxima de casi 18 ng/ml (60 nmol/L).

El efecto estimulante de la hormona luteinizante sobre la secreción de progesterona a través del cuerpo lúteo es consecutivo a la activación de la adenilil ciclasa y comprende un paso ulterior que depende de la síntesis de proteínas.

Acciones

Los principales órganos diana de la progesterona abarcan útero, glándulas mamarias y cerebro. La progesterona regula los cambios progestacionales en el endometrio y los cambios cíclicos en el cuello uterino y la vagina, descritos antes. En las células miometriales, su acción es antiestrogénica y reduce su potencial de excitación, su sensibilidad a la oxitocina y su actividad eléctrica espontánea, en tanto aumenta su potencial de membrana. Además, reduce el número de receptores estrogénicos en el endometrio e incrementa la transformación de estradiol 17β en estrógenos menos activos.

En la glándula mamaria, la progesterona estimula la formación de lóbulos y alveolos. Induce la diferenciación de tejido ductal preparado por estrógenos y ayuda a la función secretora de la glándula mamaria durante la lactancia.

Sus efectos de retroalimentación son complejos y se ejercen tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario. Una dosis elevada de progesterona impide la secreción de hormona luteinizante y acentúa el efecto inhibidor de los estrógenos, lo cual evita la ovulación.

La progesterona es termógena y quizá regula la elevación de la temperatura basal del organismo en el momento de la ovulación; asimismo, estimula la respiración (cap. 34); en las mujeres, durante la fase lútea del ciclo menstrual, la PCO$_2$ alveolar es menor en comparación con la del varón. En el curso del embarazo, la PCO$_2$ desciende conforme aumenta la secreción de progesterona. Sin embargo, se desconoce su importancia fisiológica.

Las grandes dosis de progesterona generan natriuresis, tal vez al bloquear la acción de la aldosterona en el riñón. Esta hormona carece de efectos anabólicos importantes.

Mecanismo de acción

Los efectos de la progesterona, al igual que los de otros esteroides, se llevan a cabo por una actividad sobre el DNA para que inicie la síntesis de mRNA nuevo. El receptor de progesterona se une a una proteína de choque térmico en ausencia del esteroide y el enlace con la progesterona libera la proteína de choque térmico, con lo cual expone el dominio fijador de DNA del receptor. El esteroide sintético **mifepristona** (**RU 486**) se une al receptor pero no libera la proteína de choque de calor y bloquea el enlace de la progesterona. Para que el embarazo incipiente permanezca en su sitio, se necesita el efecto estimulante de la progesterona sobre el crecimiento endometrial y la inhibición de la contractilidad uterina, de manera que la mifepristona combinada con una prostaglandina se puede utilizar para provocar abortos electivos.

Hay dos isoformas del receptor de progesterona, PR_A y PR_B, las cuales son producidas por la transformación diferencial de un solo gen. El receptor de progesterona A es una variedad truncada, pero probablemente ambas isoformas controlan subgrupos singulares de la acción progestágena.

Las sustancias que estimulan la actividad de la progesterona, en ocasiones, se denominan **sustancias progestacionales**, **gestágenos** o **progestágenos**. Se utilizan combinados con estrógenos sintéticos como anticonceptivos orales.

Relaxina

La relaxina es una hormona polipeptídica generada en cuerpo lúteo, útero, placenta y glándulas mamarias en las mujeres; y en la próstata en el varón. Durante el embarazo, relaja la sínfisis púbica y otras articulaciones pélvicas; asimismo, reblandece y dilata el cuello uterino. De esta manera, facilita el parto. También impide las contracciones uterinas y quizá participa en el crecimiento de las glándulas mamarias. En la mujer no embarazada, existe relaxina en el cuerpo lúteo y el endometrio durante la fase secretora del ciclo menstrual, pero no durante la fase proliferativa; se desconoce su función en dichas mujeres. En el varón, se encuentra en el semen, donde tal vez ayuda a conservar la motilidad de los espermatozoides y la penetración del espermatozoide al óvulo.

En la mayor parte de las especies sólo hay un gen de relaxina, pero los seres humanos poseen dos genes en el cromosoma 9 que codifican dos polipéptidos distintos desde el punto de vista estructural, aunque ambos poseen actividad de relaxina. No obstante, sólo uno de estos genes se activa en el ovario y la próstata. En la figura 22-19 aparece la estructura del polipéptido producido en estos dos tejidos.

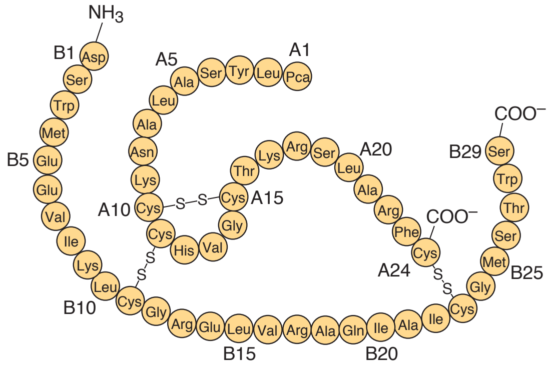


FIGURA 22-19 Estructura de la relaxina lútea y seminal del ser humano. Pca, ácido piroglutámico. (Modificada con autorización de Winslow JW et al: Human seminal relaxin is a product of the same gene as human luteal relaxin. Endocrinology 1992;130:2660. Derechos reservados © 1992, por The Endocrine Society.)

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La hormona foliculoestimulante hipofisiaria es la encargada de la maduración temprana de los folículos ováricos, y tanto esta hormona como la luteinizante combinadas regulan la maduración final. El valor máximo en la secreción de hormona luteinizante (fig. 22-15) es el encargado de la ovulación y la formación inicial del cuerpo lúteo. A la mitad del ciclo, ocurre otro valor máximo (pico) más pequeño en la secreción de hormona foliculoestimulante, cuya importancia se desconoce. La hormona luteinizante estimula la secreción de estrógenos y progesterona en el cuerpo lúteo.

Componentes hipotalámicos

El hipotálamo ocupa una posición clave en la regulación de la secreción de gonadotropinas, función que realiza por medio de la hormona liberadora de gonadotropina secretada en los vasos del sistema portahipofisiario. Tal hormona estimula la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante.

De modo normal, la hormona liberadora de gonadotropina se secreta en forma pulsátil y ésta genera las concentraciones máximas en la secreción de hormona luteinizante, que ocurren cada hora. Éstas son indispensables para la secreción normal de gonadotropinas. Si se proporciona hormona liberadora de gonadotropina en goteo continuo, los receptores de dicha hormona en la hipófisis anterior se amortiguan y la secreción de hormona luteinizante desciende hasta cero. Sin embargo, cuando se administra hormona liberadora de gonadotropina de manera episódica a la velocidad de un pulso por hora, se estimula la secreción de hormona luteinizante. Esto se observa incluso cuando se ha obstaculizado la secreción endógena de hormona liberadora de gonadotropina por medio de una lesión del hipotálamo ventral.

Ahora se sabe que la secreción episódica de GnRH no sólo es un fenómeno general, sino que también las fluctuaciones en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina son importantes para generar otros cambios hormonales encargados del ciclo menstrual. La frecuencia aumenta con los estrógenos y disminuye con la progesterona y la testosterona. Asimismo, la frecuencia se incrementa al final de la fase folicular del ciclo y culmina durante el valor máximo (pico) de hormona luteinizante. En el curso de la fase secretora, la frecuencia disminuye como resultado de la acción de la progesterona (fig. 22-20), pero cuando la secreción de estrógenos y progesterona disminuye al final del ciclo, la frecuencia aumenta de nuevo.

Al momento del valor máximo de la hormona luteinizante a la mitad del ciclo, la sensibilidad de los gonadotropos a la hormona liberadora de gonadotropina se eleva de modo considerable por su contacto con las salvas de esta hormona, con la frecuencia de ese momento. Esta autopreparación de la hormona liberadora de gonadotropina es importante para generar la mayor respuesta de hormona luteinizante.

Aún no se conocen la naturaleza y la ubicación exacta del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina. No obstante, se sabe de modo general que la noradrenalina y tal vez la adrenalina del hipotálamo aumentan la frecuencia de los pulsos de dicha hormona. Los péptidos opioides, como las encefalinas y la endorfina β reducen la frecuencia de estos mismos pulsos.

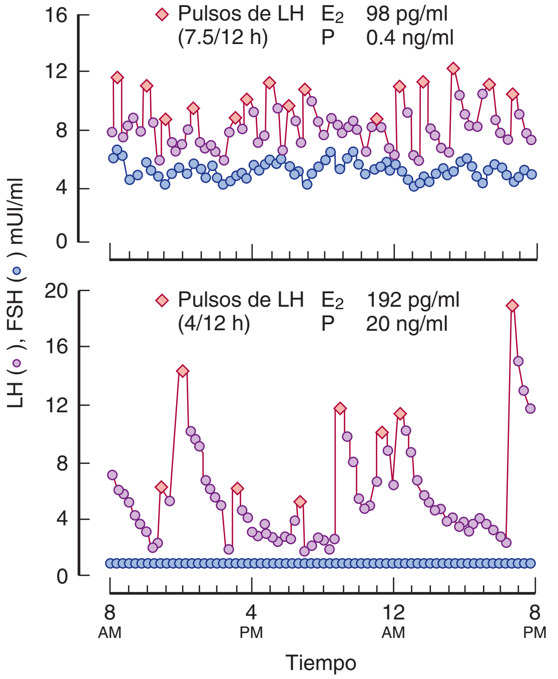


FIGURA 22-20 **Secreción episódica de hormona luteinizante (LH) (s) y hormona foliculoestimulante (FSH) (d) durante la fase folicular (*arriba*) y la fase lútea (*abajo*) del ciclo menstrual.** Los números arriba de cada gráfica indican la cifra de pulsaciones de hormona luteinizante por 12 h y las concentraciones plasmáticas de estradiol (E_2) y progesterona (P) durante estas dos etapas del ciclo. (Con autorización de Marshall JC, Kelch RO: Gonadotropin-releasing hormone: Role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. N Engl J Med 1986;315:459.)

La regulación descendente de los receptores hipofisarios y, como consecuencia, la reducción en la secreción de hormona luteinizante a causa de una concentración elevada y constante de hormona liberadora de gonadotropina, ha dado pie al uso de análogos de esta última de acción prolongada para inhibir la secreción de hormona luteinizante en la pubertad precoz y en el cáncer de próstata.

Efectos de la retroalimentación

En la figura 22-15 se muestran los cambios de las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, esteroides sexuales e inhibina durante el ciclo menstrual y, en la figura 22-21, se observan los esquemas de sus relaciones de retroalimentación. Durante la primera parte de la fase folicular, la inhibina B es baja y la hormona foliculoestimulante es moderadamente alta, lo cual fomenta el crecimiento folicular. La secreción de hormona luteinizante es contenida por la retroalimentación negativa que ejerce la concentración plasmática ascendente de estrógenos. Entre 36 y 48 h antes de la ovulación, la retroalimentación estrogénica se vuelve positiva, lo cual inicia los pulsos de secreción de hormona luteinizante (valor máximo de LH) que genera la ovulación. Esta última surge casi 9 h después de la concentración máxima de la hormona luteinizante. La secreción de hormona foliculoestimulante también alcanza su punto máximo, no obstante el pequeño incremento de la inhibina, quizá por el estímulo tan intenso de los gonadotropos a través de la hormona liberadora de gonadotropina. Durante la fase lútea, la secreción de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante es reducida por la concentración elevada de estrógenos, progesterona e inhibina.

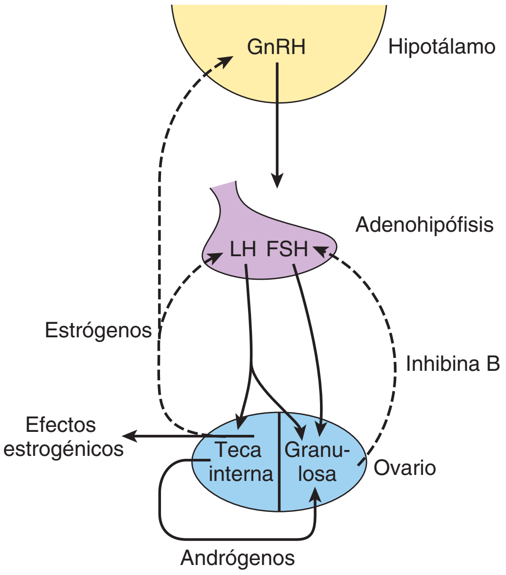


FIGURA 22-21 **Regulación por retroalimentación de la función ovárica.** Las células de la teca interna aportan andrógenos a las células de la granulosa y además, las células de la teca producen estrógenos circulantes que inhiben la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). La inhibina de las células de la granulosa impide la secreción de hormona foliculoestimulante. La hormona luteinizante regula a las células de la teca, mientras las células de la granulosa son reguladas tanto por LH como por FSH. Las flechas punteadas indican los efectos inhibidores, y las flechas sólidas, los efectos estimulantes.

Es importante subrayar que la concentración moderada y constante de estrógenos circulantes ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de hormona luteinizante, mientras que durante el ciclo, la concentración elevada de estrógenos genera una retroalimentación positiva que estimula la secreción de LH. Se ha demostrado que en monos, los estrógenos deben permanecer altos por un tiempo mínimo para generar retroalimentación positiva. Cuando los estrógenos circulantes se incrementaron casi 300% durante 24 h, sólo se observó retroalimentación negativa; pero cuando se incrementaron 300% por 36 h o más, ocurrió un descenso breve en la secreción seguido por un pulso en la secreción de hormona luteinizante el cual simuló el valor máximo a la mitad del ciclo. Cuando la concentración circulante de progesterona era alta, se inhibió la retroalimentación positiva de los estrógenos. En primates, hay pruebas de que los efectos de retroalimentación tanto negativa como positiva de los estrógenos se presentan en la porción medio basal del hipotálamo, pero se desconoce con precisión la manera en que la retroalimentación negativa cambia a retroalimentación positiva y, luego, cómo se restablece durante la fase lútea.

Regulación del ciclo

El fenómeno clave para el ciclo menstrual es la regresión del cuerpo lúteo (**luteólisis**), que inicia tres o cuatro días antes de la menstruación. Al parecer la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es una luteolisina fisiológica, pero esta prostaglandina se activa sólo cuando hay células endoteliales productoras de ET-1 (cap. 32). Por consiguiente, al parecer en algunas especies la luteólisis se debe a la acción combinada de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y ET-1. En algunos animales domésticos, la oxitocina secretada en el cuerpo lúteo tiene un efecto luteolítico local, tal vez al provocar la liberación de prostaglandinas. Una vez iniciada la luteólisis, la concentración de estrógenos y progesterona desciende y la secreción tanto de las hormonas foliculoestimulante como luteinizante aumenta. Se forma un nuevo grupo de folículos como luego, un solo folículo dominante madura como resultado de la acción de estas dos hormonas. Cerca de la mitad del ciclo, se incrementa la secreción estrogénica del folículo. Dicha elevación aumenta la respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropina y desencadena un pulso en la secreción de hormona luteinizante. Después de la ovulación resultante, se forma un cuerpo lúteo. La secreción de estrógenos desciende, sin embargo la concentración de progesterona y estrógenos se eleva, al igual que la de inhibina B. Estas concentraciones elevadas impiden la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante por algún tiempo, pero se genera una nueva luteólisis y comienza otro ciclo.

Ovulación refleja

Las hembras de gato, conejo, mink y otros animales tienen un estro más prolongado, durante el cual ovulan sólo después de copular. Esta **ovulación refleja** se debe a impulsos aferentes provenientes de genitales y ojos, oídos y nariz, que convergen en la región ventral del hipotálamo, generando la liberación hipofisiaria de hormona luteinizante que induce la ovulación. En otras especies, como las ratas, los monos y los seres humanos, la ovulación es un fenómeno periódico y espontáneo, pero también participan algunos mecanismos nerviosos. En ratas, es posible retrasar la ovulación 24 h administrando pentobarbital u otros fármacos con actividad en el sistema nervioso central 12 h antes del momento en el que se espera la rotura del folículo.

Anticoncepción

En el cuadro 22-4 se enumeran los métodos utilizados con mayor frecuencia para evitar la concepción y sus índices de fracaso. Una vez que se ha producido la concepción, el aborto puede lograrse con antagonistas de la progesterona, como la mifepristona.

La implantación de cuerpos extraños en el útero genera cambios en la duración del ciclo sexual en varias especies de mamíferos. En el ser humano, estos cuerpos extraños no modifican el ciclo menstrual pero actúan como anticonceptivos eficaces. En diversos programas destinados a regular el crecimiento de la población, se ha recurrido a la colocación de artículos de metal o plástico dentro del útero (**dispositivos intrauterinos** [**DIU**]). Aunque aún no se conoce con precisión el mecanismo de acción de dichos dispositivos, al parecer por lo general evitan que el espermatozoide fertilice al óvulo. Los dispositivos intrauterinos que contienen cobre tienen un efecto espermaticida; aquellos que liberan lentamente progesterona o algún progestágeno sintético poseen el efecto adicional de engrosar el moco cervical para impedir la penetración de espermatozoides en el útero. El dispositivo intrauterino puede provocar una infección intrauterina, pero ésta por lo común ocurre durante el primer mes después de la inserción y en mujeres con mayor riesgo de padecer enfermedades de transmisión sexual.

Aquellas que reciben un tratamiento prolongado con dosis relativamente altas de estrógenos no ovulan, quizá por su concentración reducida de hormona foliculoestimulante y pulsos irregulares y múltiples de secreción de hormona luteinizante en lugar de un solo valor máximo a la mitad del ciclo. Las mujeres que reciben dosis similares de estrógenos combinados con un progestágeno, tampoco ovulan por la supresión de la secreción de ambas gonadotropinas. Además, el progestágeno aumenta el espesor del moco cervical, lo cual dificulta el desplazamiento de los espermatozoides e interfiere con la implantación. Con fines anticonceptivos, a menudo se utiliza algún estrógeno activo por vía oral, como etinilestradiol, combinado con algún progestágeno sintético, como noretindrona. Estas píldoras se suministran durante 21 días, luego se suspenden por cinco a siete días para permitir la menstruación y finalmente se reinician. Al igual que el etinilestradiol, la noretindrona posee un grupo etinil en la posición 17 del núcleo esteroideo, de manera que es resistente al metabolismo hepático y, por tanto, es eficaz por vía oral. Además de ser un progestágeno, éste es metabolizado parcialmente hasta formar etinilestradiol y, por esta razón, también posee actividad estrogénica. Las dosis tanto pequeñas como abundantes de estrógenos son eficaces (cuadro 22-4).

CUADRO 22-4 Eficacia relativa de los métodos anticonceptivos más utilizados

Método	Fracasos por 100 mujeres/año
Vasectomía	0.02
Oclusión tubaria y métodos similares	0.13
Anticonceptivos orales	
>50 mg estrógenos y progestágeno	0.32
<50 mg estrógenos y progestágeno	0.27
Sólo progestágeno	1.2
Dispositivo intrauterino	
Siete de cobre	1.5
Asa D	1.3
Diafragma	1.9
Condón	3.6
Coito interrumpido	6.7
Espermicida	11.9
Ritmo	15.5

Con autorización de Vessey M, Lawless M, Yeates D: Efficacy of different contraceptive methods. Lancet 1982;1:841.

En algunas partes del mundo, cada vez se utilizan más los implantes con algún progestágeno, como levonorgestrel. Éstos se introducen bajo la piel e impiden el embarazo hasta por cinco años. A menudo generan amenorrea, pero por lo demás son bastante eficaces y bien tolerados.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Trastornos menstruales

Algunas mujeres infértiles tienen **ciclos anovulatorios**; no ovulan pero sus periodos menstruales suceden a intervalos regulares. Como ya se mencionó, durante los primeros dos años después de la menarquia y de nuevo antes de la menopausia, los ciclos suelen ser anovulatorios. La **amenorrea** es la ausencia de periodos menstruales. Cuando nunca se ha producido una hemorragia menstrual, el problema se denomina **amenorrea primaria**. Algunas mujeres con esta última tienen glándulas mamarias pequeñas y otros signos de hipomadurez sexual. La interrupción de los ciclos en una mujer con menstruaciones previamente normales se denomina **amenorrea secundaria**. La causa más frecuente de ésta es el embarazo, de manera que el dicho médico "la causa de la amenorrea secundaria es un embarazo hasta comprobar lo contrario" es muy cierto. Otras causas de amenorrea son los estímulos emocionales así como los cambios en el ambiente, enfermedades hipotalámicas, trastornos hipofisiarios, alteraciones ováricas primarias y diversas enfermedades generalizadas. La evidencia indica que en algunas mujeres con amenorrea hipotalámica, la frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina disminuye como resultado de la actividad opioide excesiva en el hipotálamo. De acuerdo con los resultados alentadores de algunos estudios, la frecuencia de tales pulsos se ha incrementado al utilizar el antagonista de los opioides con actividad por vía oral naltrexona.

Los términos **hipomenorrea** y **menorragia** se refieren al flujo menstrual escaso y demasiado abundante, respectivamente, durante los ciclos regulares. La **metrorragia** es la hemorragia uterina surgida entre las menstruaciones y la **oligomenorrea** es la frecuencia reducida de éstas. La **dismenorrea** es la menstruación dolorosa. Las mujeres jóvenes a menudo padecen cólicos menstruales intensos, que suelen desaparecer después del primer embarazo. La mayor parte de los síntomas de la dismenorrea se debe a la acumulación de prostaglandinas en el útero y se ha observado alivio sintomático al usar inhibidores de prostaglandinas.

Algunas mujeres manifiestan otros síntomas, como irritabilidad, distensión abdominal, edema, menor habilidad para concentrarse, depresión, cefalea y estreñimiento durante los últimos siete a 10 días de su ciclo menstrual. Tales síntomas constituyen el **síndrome premenstrual** (**PMS**), que se ha atribuido a la retención de sal y agua. Sin embargo, es poco probable que ésta o alguna otra alteración hormonal ocurrida al final de la fase lútea sea la causa, puesto que la evolución y la gravedad de los síntomas no se modifican si la fase lútea se interrumpe antes y se estimula la menstruación al proporcionar mifepristona. El antidepresivo fluxetina, que es un inhibidor de la captación de serotonina, y la benzodiazepina, alprazolam, producen alivio sintomático, al igual que los agonistas de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina a dosis que supriman el eje hipófisis-ovario. Aún no se sabe cómo encajan estas observaciones clínicas para producir una imagen de la fisiopatología del síndrome premenstrual (Recuadro clínico 22-4).

RECUADRO CLÍNICO 22-4

Trastornos genéticos que causan anomalías del aparato reproductor

Numerosas mutaciones de un solo gen originan alteraciones del aparato reproductor femenino. Algunos ejemplos son: 1) síndrome de Kallmann, que causa hipogonadismo hipogonadotrópico; 2) resistencia a la hormona liberadora de gonadotropina, la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante, lo cual se debe a alteraciones en los respectivos receptores de dichas hormonas, y 3) deficiencia de aromatasa, que evita la formación de estrógenos. Dichas alteraciones son producidas por mutaciones con pérdida de la función. Se conoce una mutación interesante con ganancia de función que genera **síndrome de McCune-Albright**, donde la proteína G heterotrimérica estimuladora α se activa desde el punto de vista constitutivo en algunas células pero no en otras (mosaicismo) por una mutación somática después de la primera división celular en el embrión. Este trastorno se acompaña de anomalías endocrinas múltiples, incluidas pubertad precoz y amenorrea con galactorrea.

EMBARAZO

Fertilización e implantación

En seres humanos, la **fertilización** del óvulo por el espermatozoide (cap. 23) suele ocurrir en la porción ampular de la trompa uterina. La fertilización comprende: 1) factor quimiotáctico del espermatozoide hacia el óvulo por medio de sustancias que éste produce; 2) adherencia a la **zona pelúcida**, que es la estructura membranosa que rodea al óvulo; 3) penetración de la zona pelúcida y reacción acrosómica, y 4) adherencia de la cabeza espermática a la membrana celular del óvulo, con rotura del área de fusión y liberación del núcleo del espermatozoide hacia el citoplasma del óvulo (fig. 22-22). Durante el coito, se depositan millones de espermatozoides en la vagina. Finalmente, entre 50 y 100 espermatozoides llegan hasta el óvulo y muchos de ellos hacen contacto con la zona pelúcida. Los espermatozoides se adhieren a un receptor espermático en la zona y luego se produce la **reacción acrosómica**, esto es, la separación del acrosoma, que es el organelo similar a un lisosoma ubicado en la cabeza del espermatozoide (fig. 23-4). Se liberan diversas enzimas, incluida la proteasa similar a la tripsina, **acrosina**. Esta última facilita la penetración del espermatozoide a través de la zona pelúcida, aunque no es indispensable. Cuando un espermatozoide llega a la membra-

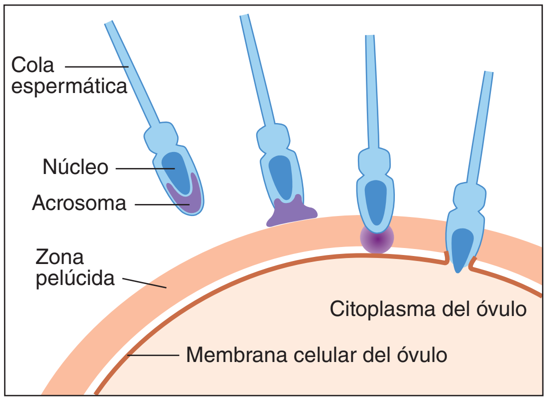


FIGURA 22-22 Eventos secuenciales de la fertilización en los mamíferos. Los espermatozoides son atraídos hacia el óvulo, se unen a la zona pelúcida, liberan enzimas acrosómicas, penetran en la zona pelúcida y se fusionan con la membrana del óvulo, liberando el núcleo del espermatozoide en su citoplasma. La evidencia actual indica que la porción de la cabeza del espermatozoide que se fusiona con la membrana del óvulo es la parte lateral, no la punta. (Modificada de Vacquier VD: Evolution of gamete recognition proteins. Science 1999;281:1995.)

na del óvulo, su fusión es controlada por la **fertilina**, proteína de la superficie de la cabeza espermática similar a proteínas de la fusión viral que hace posible que algunos virus ataquen a las células. La fusión es la señal que desencadena la embriogénesis; además, aquélla inicia una reducción del potencial de membrana del óvulo para impedir la polispermia, que es la fertilización del óvulo por varios espermatozoides. Después de este cambio transitorio del potencial, se produce una transformación estructural en la zona pelúcida que protege contra la polispermia por un intervalo más prolongado.

El embrión, ahora llamado **blastocisto**, desciende a lo largo de la trompa uterina hasta llegar al útero. Este viaje tarda unos tres días, durante los cuales el blastocisto alcanza la fase de ocho o 16 células. Una vez en contacto con el endometrio, el blastocisto se rodea de una capa externa de **sincitiotrofoblasto**, que corresponde a un conglomerado multinucleado sin límites celulares evidentes, y de una capa interna de **citotrofoblasto**, formada por células individuales. El sincitiotrofoblasto erosiona el endometrio y el blastocisto ingresa al mismo (**implantación**). Por lo general, éste se implanta en la pared posterior del útero. A continuación, se forma una placenta y el trofoblasto permanece unido a ésta.

Rechazo fallido del "injerto fetal"

Es importante subrayar que el feto y la madre son individuos distintos desde el punto de vista genético y el feto en realidad es un trasplante de tejido extraño en la madre. Sin embargo, este trasplante se tolera y no surge la reacción de rechazo que suele aparecer cuando se trasplantan otros tejidos extraños (cap. 3). No se conoce la manera como el "injerto fetal" es protegido. Sin embargo, una explicación posible es que el trofoblasto placentario, que separa a los tejidos maternos de los fetales, no expresa los genes polimórficos de las clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sino al *HLA-G,* gen no polimórfico. De esta manera, no se forman anticuerpos contra las proteínas fetales. Además, existe un ligando Fas en la superficie placentaria, el cual se une a los linfocitos T, provocando su apoptosis (cap. 3).

Infertilidad

La infertilidad, problema clínico desconcertante, a menudo requiere una investigación extensa antes de poder encontrar la causa. En 30% de los casos, la anomalía se encuentra en el varón; en 45%, el problema se halla en la mujer; en 20%, la alteración se ubica en ambos miembros de la pareja y, en 5%, es imposible encontrar la causa. La **fertilización *in vitro***, esto es, la extracción de un óvulo maduro para fertilizarlo con espermatozoides e implantar uno o más en el útero durante la fase de cuatro células, tiene alguna utilidad en estos casos. La probabilidad de generar un producto nacido vivo es de 5 a 10%.

Cambios endocrinos

En los mamíferos el cuerpo lúteo que se forma en el ovario durante la fertilización, no sufre regresión sino que crece como respuesta al estímulo de las hormonas gonadotrópicas secretadas en la placenta. La gonadotropina placentaria en el varón, se llama **gonadotropina coriónica humana** (**hCG**). El **cuerpo lúteo hipertrófico del embarazo** secreta estrógenos, progesterona y relaxina. La progesterona y la relaxina conservan el embarazo al inhibir las contracciones miometriales; la primera impide que el útero produzca prostaglandinas, lo que interrumpe la aparición de las contracciones. Sin embargo, en el ser humano, la placenta genera suficientes estrógenos y progesterona a partir de precursores tanto maternos como fetales, como para sustituir la función del cuerpo lúteo después de la sexta semana de embarazo. La ooforectomía, antes de la sexta semana, causa un aborto, pero luego carece de efectos sobre el embarazo. La función del cuerpo lúteo empieza a disminuir después de la octava semana del embarazo, pero persiste hasta el término. La secreción de gonadotropina coriónica humana desciende después de una elevación acentuada inicial, pero la secreción de estrógenos y progesterona se incrementa hasta poco antes del parto (cuadro 22-5).

Gonadotropina coriónica humana

Esta hormona es una glucoproteína que contiene galactosa y hexosamina. Es producida por el sincitiotrofoblasto. Al igual que las hormonas hipofisiarias que constan de glucoproteínas, está compuesta por una subunidad α y otra β. La gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) es idéntica a la subunidad α de la hormona luteinizante, de la hormona foliculoestimulante y de la hormona estimulante de tiroides. El peso molecular de la gonadotropina coriónica humana α es de 18 000 y el de la gonadotropina coriónica humana β (hCG-β) es de 28 000. La gonadotropina coriónica humana es básicamente luteinizante y luteotrópica y su actividad como hormona foliculoestimulante es mínima. Se puede medir por medio de radioinmunoanálisis y detectar en sangre desde los seis días posteriores a la concepción. Su presencia en orina al principio del embarazo constituye la base de los diversos análisis que existen para diagnosticar gravidez y algunas veces se puede hallar en la orina desde los 14 días después de la concepción. Al parecer actúa sobre el mismo receptor que la hormona luteinizante. La gonadotropina coriónica humana no es absolutamente específica de embarazo. Diversos tumores del tubo digestivo y otras regiones secretan pequeñas cantidades, e incluso se ha utilizado en algunos individuos como "marcador tumoral" ante la sospe-

CUADRO 22-5 Concentración sanguínea de diversas hormonas en la mujer con un embarazo normal

Hormona	Concentración máxima aproximada	Momento de la secreción máxima
hCG	5 mg/ml	Primer trimestre
Relaxina	1 ng/ml	Primer trimestre
hCS	15 mg/ml	Término
Estradiol	16 ng/ml	Término
Estriol	14 ng/ml	Término
Progesterona	190 ng/ml	Término
Prolactina	200 ng/ml	Término

hCG, gonadotropina coriónica humana; hCS, somatotropina coriónica humana.

cha de un tumor. Al parecer también el hígado y el riñón fetales generan pequeñas cantidades de gonadotropina coriónica humana.

Somatotropina coriónica humana

El sincitiotrofoblasto secreta grandes cantidades de una hormona proteínica lactógena y ésta posee una pequeña actividad estimulante del crecimiento. A esta hormona se le ha denominado **hormona de crecimiento coriónico-prolactina** (**CGP**) y **lactógeno placentario humano** (**hPL**), pero hoy en día casi siempre se le conoce como **somatotropina coriónica humana** (**hCS**). La estructura de ésta es muy similar a la de la hormona de crecimiento humana (véase cap. 18) y al parecer estas dos hormonas y la prolactina descienden de un progenitor común. La sangre materna contiene abundante somatotropina coriónica humana, pero muy poca llega al feto. En el embarazo, no aumenta la secreción hipofisiaria materna de hormona del crecimiento y quizás en realidad disminuye gracias a la somatotropina coriónica humana. No obstante, esta última posee la mayoría de las acciones de la hormona del crecimiento y aparentemente funciona como "hormona del crecimiento materno del embarazo", al estimular la retención de nitrógeno, potasio y calcio, la lipólisis y la menor utilización de glucosa que se observan durante dicho estado. Estas dos últimas actividades desvían glucosa hacia el feto. La cantidad de somatotropina coriónica humana secretada es directamente proporcional al tamaño de la placenta, la cual normalmente pesa una sexta parte del peso del feto y la presencia de una concentración reducida de somatotropina coriónica humana constituye un signo de insuficiencia placentaria.

Otras hormonas placentarias

La placenta secreta otras hormonas además de la gonadotropina coriónica humana, somatotropina coriónica humana, progesterona y estrógenos. Tal vez los fragmentos placentarios humanos generan proopiomelanocortina (POMC). En cultivo, éstos descargan hormona liberadora de corticotropina (CRH), endorfina β, hormona estimulante de melanocitos α (MSH-α) y dinorfina A, que al parecer son idénticas a sus contrapartes hipotalámicas. Además, secretan hormona liberadora de gonadotropina e inhibina y, como la primera estimula y la segunda inhibe la secreción de gonadotropina coriónica humana, la hormona liberadora de gonadotropina y la inhibina locales actúan de manera paracrina al regular la secreción de gonadotropina coriónica humana. Las células del trofoblasto y las del amnios secretan leptina y parte de esta hormona de la saciedad penetra a la circulación materna; asimismo, ingresa un poco al líquido amniótico. Su función durante el embarazo se desconoce. La placenta secreta, además, prolactina de varias formas.

Por último, la placenta también secreta las subunidades α de gonadotropina coriónica humana y, a lo largo del embarazo, se eleva la concentración plasmática de subunidades α libres. Estas últimas adquieren una composición de carbohidrato que les impide combinarse con las subunidades β y su abundancia sugiere que tienen una función propia. A este respecto, es interesante señalar que la secreción de la prolactina producida por el endometrio también aumenta durante la gestación y tal vez las subunidades α circulantes son las que estimulan la secreción endometrial de prolactina.

El citotrofoblasto del corion humano contiene prorrenina (cap. 38). El líquido amniótico también posee grandes cantidades de esta última, pero su función en esta ubicación se desconoce.

Unidad fetoplacentaria

El feto y la placenta actúan de manera recíproca en la formación de hormonas esteroides. La placenta sintetiza pregnenolona y progesterona a partir de colesterol. Parte de esta progesterona ingresa a la circulación fetal y proporciona el sustrato para la formación de cortisol y costicoesterona en las glándulas suprarrenales fetales (fig. 22-23). Una parte de la pregnenolona entra en el feto y, con la pregnenolona sintetizada en el hígado fetal, constituye el sustrato para la formación de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y de sulfato de 16-hidroxidehidroepiandrosterona (16-OHDHEAS) en la glándula suprarrenal fetal. En el hígado del feto, se lleva a cabo la 16-hidroxilación. Tanto el sulfato de dehidroepiandrosterona como el sulfato de 16-OHDHEAS son transportados de nuevo hacia la placenta, donde el primero forma estradiol y, el segundo, estriol. El principal estrógeno que se constituye es el estriol y como el 16-OHDHEAS fetal es el sustrato principal de los estrógenos, la excreción urinaria de estriol se puede utilizar como indicador del estado del feto.

Parto

La duración del embarazo en el ser humano es de casi 270 días a partir del momento de la fertilización (284 días desde el primer día del periodo menstrual previo a la concepción). La frecuencia de las contracciones uterinas irregulares aumenta en el curso del último mes del embarazo.

La diferencia entre el cuerpo y el cuello del útero, se torna evidente al momento del parto. El cuello uterino, el cual es duro en ausencia de gestación y durante ésta hasta poco antes del parto, se reblandece y dilata, mientras el cuerpo uterino se contrae y expulsa al feto.

Aún se desconocen muchos de los mecanismos que estimulan el inicio del trabajo de parto. Un factor es el aumento de los estrógenos circulantes producido por mayor cantidad de dehidroepiandrosterona

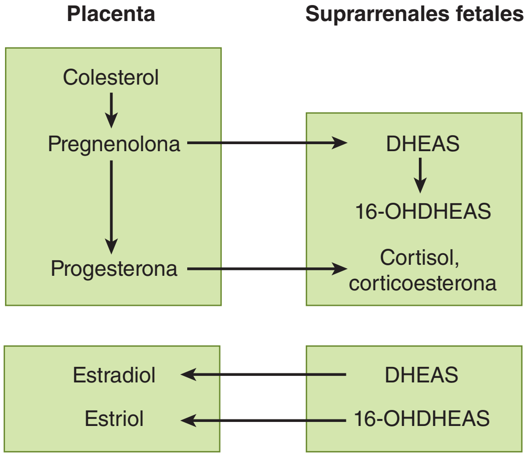


FIGURA 22-23 Interacciones de la placenta y la corteza suprarrenal fetal en la producción de esteroides. DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; 16-OHDHEAS,16 hidroxidehidroepiandrosterona.

circulante, la cual eleva el potencial de excitación del útero, así como el número de conexiones comunicantes entre las células miometriales y provoca la generación de más prostaglandinas, las cuales a su vez originan las contracciones uterinas. En el ser humano, aumenta la secreción de hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo fetal; a esto, se agrega la mayor producción placentaria de esta misma hormona. Así, se incrementa la concentración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) circulante en el feto y el aumento resultante en el cortisol acelera la maduración del sistema respiratorio. Por consiguiente, de cierta manera, el feto elige este momento para nacer, al elevarse la secreción de hormona liberadora de corticotropina.

Durante el embarazo, el número de receptores de oxitocina en el miometrio y la decidua (que constituye el endometrio del embarazo) se multiplica más de 100 veces y alcanza su punto máximo al principio del trabajo de parto. Los estrógenos incrementan el número de receptores de oxitocina y la distensión uterina al final de la gestación también aumenta su formación. Al principio del trabajo de parto, la concentración de oxitocina en plasma materno no se eleva más allá de la cifra previa de 25 pg/ml. Probablemente el incremento considerable de receptores de oxitocina provoca la reacción del útero a una concentración plasmática normal de la misma. Sin embargo, por lo menos en las ratas, la cantidad de mRNA de oxitocina en el útero se eleva, alcanzando su punto máximo al término; esto sugiere la posible participación de la oxitocina local en el proceso.

El trabajo de parto prematuro constituye un problema, puesto que los lactantes prematuros tienen un índice de mortalidad alto y a menudo necesitan una atención intensiva y costosa. La hidroxiprogesterona 17α intramuscular reduce de modo considerable la frecuencia del trabajo de parto prematuro. El mecanismo de este efecto es incierto, pero tal vez el esteroide proporciona una concentración estable de progesterona circulante. La progesterona relaja al músculo liso uterino, inhibe la acción de la oxitocina sobre el músculo y reduce la formación de conexiones comunicantes entre las fibras musculares. Todas estas acciones inhiben el inicio del trabajo de parto.

Una vez iniciado el trabajo de parto, las contracciones uterinas dilatan el cuello uterino y esta dilatación a su vez estimula señales a los nervios aferentes que incrementan la secreción de oxitocina (fig. 22-24). La concentración de oxitocina plasmática se eleva, con lo cual hace posible la acción de mayor cantidad de esta hormona sobre el útero. Así, se establece un mecanismo de retroalimentación positiva que ayuda al parto y termina con la expulsión de los productos de la concepción. La oxitocina aumenta las contracciones uterinas de dos maneras: 1) actúa directamente sobre las células del músculo uterino liso para que se contraigan, y 2) estimula la formación de prostaglandinas en la decidua. Estas últimas propician las contracciones inducidas por la oxitocina.

Durante el trabajo de parto, los reflejos medulares y las contracciones voluntarias de los músculos abdominales ("pujo") también ayudan en el parto. Sin embargo, puede haber parto sin pujar y sin incremento reflejo en la secreción hipofisiaria de oxitocina puesto que las mujeres parapléjicas tienen trabajo de parto y parto.

LACTANCIA

Crecimiento mamario

Se requieren numerosas hormonas para el desarrollo mamario completo. En general, los estrógenos regulan la proliferación de los conductos mamarios y, la progesterona, el desarrollo de los lóbulos. En ratas, se requiere prolactina para el crecimiento de las glándulas durante la pubertad, pero no se sabe si dicha hormona es necesaria en la mujer. Durante el embarazo, la concentración de prolactina se eleva de manera uniforme hasta el término, al igual que la cifra de estrógenos y progesterona, que tiene como resultado un crecimiento lobuloalveolar completo.

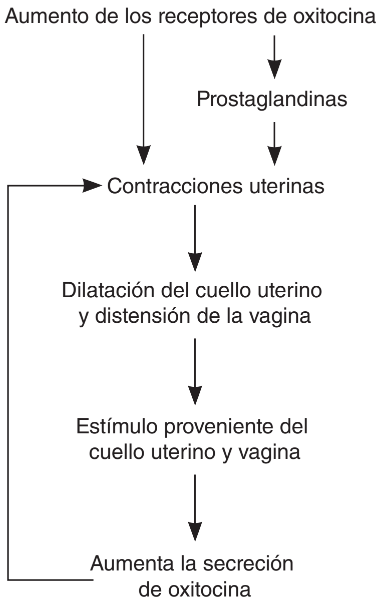

Aumento de los receptores de oxitocina
Prostaglandinas
Contracciones uterinas
Dilatación del cuello uterino y distensión de la vagina
Estímulo proveniente del cuello uterino y vagina
Aumenta la secreción de oxitocina

FIGURA 22-24 **Participación de la oxitocina en el parto.**

Secreción y excreción de leche

En el cuadro 22-6 se muestra la composición de la leche humana y la leche de vaca. En los roedores tratados con estrógenos y progesterona, las inyecciones de prolactina provocan la formación de gotas de leche y su secreción hacia los conductos. La oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales que revisten las paredes de los conductos, lo cual causa expulsión de la leche a través del pezón.

Inicio de la lactancia después del parto

Las glándulas mamarias crecen durante el embarazo como respuesta a la alta concentración circulante de estrógenos, progesterona, prolactina y, quizá, gonadotropina coriónica humana. Se secreta leche hacia los conductos desde el quinto mes, pero esta cantidad es muy pequeña si se compara con el valor máximo de secreción de leche posterior al parto. La mayoría de los animales secreta leche desde la primera hora después del parto, pero en las mujeres la leche tarda en "bajar" entre uno y tres días.

Luego de la expulsión de la placenta durante el parto, la concentración de estrógenos y progesterona circulantes desciende de forma repentina. Esta reducción súbita de los estrógenos circulantes estimula la lactancia. La prolactina y los estrógenos son sinérgicos para el crecimiento mamario, pero estos últimos antagonizan el efecto generador de leche de la prolactina en la glándula mamaria. De hecho, en mujeres que no desean amamantar a sus hijos, es factible proporcionar estrógenos para suspender la lactancia.

CUADRO 22-6 Composición del calostro y la leche[a]

Componente	Calostro humano	Leche humana	Leche de vaca
Agua, g	...	88	88
Lactosa, g	5.3	6.8	5.0
Proteína, g	2.7	1.2	3.3
Razón caseína: lactoalbúmina	...	1:2	3:1
Grasa, g	2.9	3.8	3.7
Ácido linoleico	...	8.3% de grasa	1.6% de grasa
Sodio, mg	92	15	58
Potasio, mg	55	55	138
Cloro, mg	117	43	103
Calcio, mg	31	33	125
Magnesio, mg	4	4	12
Fósforo, mg	14	15	100
Hierro, mg	0.09[2]	0.15[b]	0.10[b]
Vitamina A, µg	89	53	34
Vitamina D, µg	...	0.03[b]	0.06[b]
Tiamina, µg	15	16	42
Riboflavina, µg	30	43	157
Ácido nicotínico, µg	75	172	85
Ácido ascórbico, mg	4.4[b]	4.3[b]	1.6[b]

[a] Peso por 100 ml.

[b] Fuente deficiente.

Con autorización de Findlay ALR: Lactation. Res Reprod (Nov)1974;6(6).

La succión no sólo despierta la liberación refleja de oxitocina y la eyección de leche, sino también mantiene y aumenta la secreción de leche puesto que estimula la secreción de prolactina.

Efecto de la lactancia en los ciclos menstruales

Las mujeres que no amamantan suelen tener su primer periodo menstrual seis semanas después del parto. Sin embargo, aquellas con una lactancia regular tienen amenorrea por 25 a 30 semanas. La alimentación al pecho materno estimula la producción de prolactina y la evidencia sugiere que esta última inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, bloquea la acción de esta hormona sobre la hipófisis y antagoniza el efecto de las gonadotropinas sobre los ovarios. La ovulación se bloquea y los ovarios se encuentran inactivos, de manera que los estrógenos y la progesterona descienden de modo considerable. Como consecuencia, sólo 5 a 10% de las mujeres se embaraza durante la lactancia y desde hace mucho tiempo se sabe que la lactancia es un método importante, aunque parcialmente eficaz, para el control de la natalidad. De hecho, sólo 50% de los ciclos en los primeros seis meses después de reanudada la menstruación, es ovulatorio (Recuadro clínico 22-5).

RECUADRO CLÍNICO 22-5

Síndrome de Chiari-Frommel

Una enfermedad interesante, si bien poco común, es la persistencia de la producción de leche (**galactorrea**) y la amenorrea en mujeres que no amamantan después del parto. Esta alteración se denomina **síndrome de Chiari-Frommel** y, en ocasiones, se acompaña de atrofia genital; su causa es la secreción persistente de prolactina sin la secreción suficiente de hormonas foliculoestimulante y luteinizante para la maduración de folículos nuevos y ovulación. En las mujeres no embarazadas con tumores hipofisiarios cromófobos y mujeres sujetas a la sección del tallo hipofisiario durante el tratamiento anticanceroso, se observa un patrón similar de galactorrea y amenorrea con prolactina circulante elevada.

Ginecomastia

El crecimiento de las glándulas mamarias en el varón se denomina **ginecomastia**. Esta alteración puede ser unilateral, pero por lo general es bilateral. Dicho signo es frecuente en recién nacidos por el paso transplacentario de estrógenos en la madre (aparece en 75% de los productos). Asimismo, se han reportado casos leves y transitorios en 70% de los niños sanos durante la pubertad y en muchos varones mayores de 50 años de edad. Este trastorno acompaña a la resistencia androgénica; asimismo constituye una complicación del tratamiento con estrógenos y se observa en pacientes con tumores secretores de estrógenos. Se detecta en gran variedad de trastornos al parecer sin relación alguna, como los estados eunucoides, por hipertiroidismo y en cirrosis hepática. En ocasiones, la causa son los digitálicos, al parecer porque los glucósidos cardiacos son débilmente estrogénicos. Esta alteración también es causada por muchos otros fármacos. Se le ha observado en prisioneros de guerra desnutridos, pero sólo cuando son liberados y bien alimentados. Una característica común en muchos o quizá en todos los casos de ginecomastia, es la relación plasmática elevada entre estrógenos y andrógenos por incremento de los estrógenos circulantes o por la reducción de los andrógenos.

HORMONAS Y CÁNCER

Cerca de 35% de los carcinomas de glándula mamaria en mujeres en edad reproductiva **depende de los estrógenos**; su crecimiento se debe a la presencia de estrógenos en la circulación. Los tumores no se curan al reducir la secreción de estrógenos, pero los síntomas disminuyen de manera notable y el tumor presenta regresión durante meses o años antes de recurrir (cap. 16). Las mujeres con tumores dependientes de estrógenos a menudo manifiestan una remisión cuando se realiza una ooforectomía. También se logra la remisión, al inhibir la acción estrogénica con **tamoxifeno** y al impedir la formación de estrógenos con los fármacos que inhiben la **aromatasa** (fig. 22-16), que son más eficaces.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias entre varones y mujeres dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y de un par de estructuras endocrinas (las gónadas); los testículos en los varones y los ovarios en las mujeres.
- Las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (gametogénesis) y la secreción de hormonas sexuales. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos, principalmente testosterona, pero también producen pequeñas cantidades de estrógenos. Los ovarios liberan grandes cifras de estrógenos y reducidas concentraciones de andrógenos.
- El aparato reproductor de la mujer muestra cambios cíclicos regulares que, según los expertos, constituyen la preparación periódica para la fecundación y el embarazo. En mujeres y otros primates, el ciclo es **menstrual** y denota la pérdida periódica de sangre por la vagina que aparece al desprenderse la mucosa uterina (**menstruación**).
- Los ovarios secretan progesterona, esteroide con funciones especiales para preparar al útero para el embarazo. Durante éste, los ovarios secretan relaxina, la cual facilita el parto. En ambos géneros, las gónadas generan otros polipéptidos, como la inhibina B, un polipéptido que impide la secreción de hormona foliculoestimulante.
- En las mujeres hay un periodo denominado perimenopausia, que antecede a la menopausia y puede durar hasta 10 años; durante ese tiempo, los ciclos menstruales se vuelven irregulares y la concentración de inhibinas desciende.
- Durante la menopausia, los ovarios ya no secretan progesterona y sólo se produce una pequeña cantidad de estradiol 17β y estrógenos por aromatización de la androstenediona en los tejidos periféricos.
- Los estrógenos naturales son **estradiol 17β**, **estrona** y **estriol**. Éstos son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19) que convierte la testosterona en estradiol y la androstenediona en estrona. Esta última reacción también ocurre en grasa, hígado, músculo y cerebro.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En una mujer joven con concentración plasmática elevada de triyodotironina (T_3), cortisol y actividad de la renina, presión arterial ligeramente alta y ausencia de signos o síntomas de tirotoxicosis o síndrome de Cushing, la explicación más probable es que:
   A) ha recibido hormona estimulante de tiroides y hormona adrenocorticotrópica.
   B) ha recibido triyodotironina y cortisol.
   C) se encuentra en el tercer trimestre del embarazo.
   D) tiene un tumor adrenocortical.
   E) ha sido objeto de estrés por un largo periodo.
2. En seres humanos, la fertilización por lo general ocurre en
   A) vagina.
   B) cuello uterino.
   C) cavidad uterina.
   D) trompas uterinas.
   E) cavidad abdominal.
3. ¿Cuál de los siguientes *no* es un esteroide?
   A) Hidroxiprogesterona 17α.
   B) Estrona.
   C) Relaxina.
   D) Pregnenolona.
   E) Etiocolanolona.
4. ¿Cuál de las siguientes probablemente desencadena el comienzo del trabajo de parto?
   A) La hormona adrenocorticotrópica en el feto.
   B) La hormona adrenocorticotrópica en la madre.
   C) Las prostaglandinas.
   D) La oxitocina.
   E) La renina placentaria.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al: Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways, and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocrinol Rev 1998;19:225.

Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exper Biol Med 1997;215:209.

Matthews J, Gustafson J-A: Estrogen signaling: A subtle balance between ER_{α} and ER_{β}. Mol Interv 2003;3:281.

McLaughlin DT, Donahoe PR: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004;350:367.

Naz RK (editor): *Endocrine Disruptors*. CRC Press, 1998.

Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG: The control of labor. N Engl J Med 1999;341:660.

Primakoff P, Nyles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm–egg interaction. Science 2002;296:2183.

Simpson ER, Clyne C, Rubin G, et al. Aromatase—A brief overview. Annu Rev Physiol. 2002;64:93-127.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 4th ed. Saunders, 1999.

CAPÍTULO

23

Fisiología del aparato reproductor masculino

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas principales secretadas por las células de Leydig y de Sertoli de testículos.
- Describir los pasos de la espermatogénesis.
- Describir los mecanismos que generan la erección y eyaculación.
- Distinguir la estructura general de la testosterona y describir su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir los procesos que intervienen en la regulación de la secreción de testosterona.

INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior se revisó la participación de los testículos funcionales y secretores en la formación de los genitales del varón, la acción de las hormonas masculinas en el cerebro en los comienzos del desarrollo y el desarrollo del aparato reproductor del varón de la adolescencia a la vida adulta. Como se observó en la mujer, las gónadas del varón tienen doble función: la producción de células germinativas (**gametogénesis**) y la secreción de **hormonas sexuales**. Los **andrógenos** son los esteroides sexuales que tienen acción masculinizante. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos**,** en particular la **testosterona**, pero también producen cantidades pequeñas de estrógenos. A diferencia de lo observado en mujeres, la secreción de gonadotropina por el varón no es cíclica y una vez que llega a la madurez la función gonadal masculina, disminuye poco a poco conforme tiene más años el varón, pero persiste la capacidad de producir gametos viables. En este capítulo se revisará la estructura y fisiología del aparato reproductor del varón maduro.

APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

ESTRUCTURA

Los testículos constan de asas de **túbulos seminíferos** contorsionados, en cuyas paredes se forman los espermatozoides a partir de las células germinativas primitivas (**espermatogénesis**). Ambos extremos de cada asa desembocan en una red de conductos en la cabeza del **epidídimo**. Desde allí, los espermatozoides atraviesan la cola del epidídimo para llegar hasta el **conducto deferente**. A través de los **conductos eyaculadores** llegan hasta la uretra y al cuerpo de la **próstata** en el momento de la eyaculación (fig. 23-1). Entre los túbulos de los testículos, existen nidos de células que contienen gránulos lipídicos, las **células intersticiales de Leydig** (figs. 23-2 y 23-3) que secretan testosterona hacia la circulación. Las arterias espermáticas de los testículos son tortuosas y la sangre viaja paralela, pero en dirección opuesta a la sangre del plexo pampiniforme de las venas espermáticas. Esta disposición anatómica permite el intercambio de calor y testosterona en forma de contracorriente. En el capítulo 37 se describen los principios del intercambio por contracorriente en relación con el riñón.

GAMETOGÉNESIS Y EYACULACIÓN

Barrera hematotesticular

Las paredes de los túbulos seminíferos están revestidas por células germinativas y **células de Sertoli**, que son grandes y complejas y contienen glucógeno; asimismo, se extienden desde la lámina basal del túbulo hasta la luz (fig. 23-3). Las células germinativas deben estar en contacto con las de Sertoli para sobrevivir, y este contacto se mantiene por medio de puentes citoplásmicos. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli adyacentes cerca de la lámina basal, forman una **barrera hematotesticular** que impide el paso de moléculas grandes desde tejido intersticial y parte del túbulo cerca de la lámina basal (compartimiento basal) hacia la región cercana a la luz tubular (compartimiento adluminal) y la luz. Sin embargo, los este-

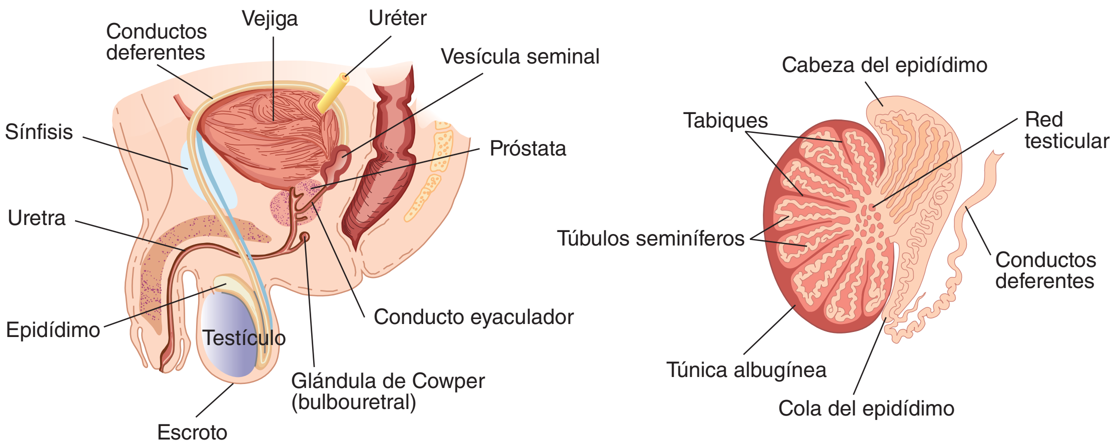


FIGURA 23-1 **Características anatómicas del aparato reproductor masculino. Izquierda:** aparato reproductor masculino. **Derecha:** sistema de los conductos testiculares.

roides atraviesan esta barrera con facilidad y se cuenta con evidencia indicativa de que algunas proteínas cruzan las células de Sertoli a las de Leydig y viceversa de manera paracrina. Además, los gametos en proceso de germinación deben cruzar la barrera mientras se desplazan hacia la luz. Al parecer esto sucede sin alteración de la barrera por medio de la desintegración coordinada de las uniones apretadas sobre las células germinativas, con la formación concomitante de nuevas uniones estrechas bajo las mismas.

El líquido que llena la luz de los túbulos seminíferos es muy diferente del plasma; contiene muy pocas proteínas y glucosa, pero abundan los andrógenos, estrógenos, iones potasio, inositol y los ácidos glutámico y aspártico. Al parecer su composición depende de la barrera hematotesticular. Esta última también protege las células germinativas de los agentes nocivos transmitidos por vía hematógena, evita la penetración de productos antigénicos de la división y maduración de las células germinativas a la circulación, generando una respuesta autoinmunitaria, y ayuda a establecer un gradiente osmótico que facilita el desplazamiento de líquidos hacia la luz tubular.

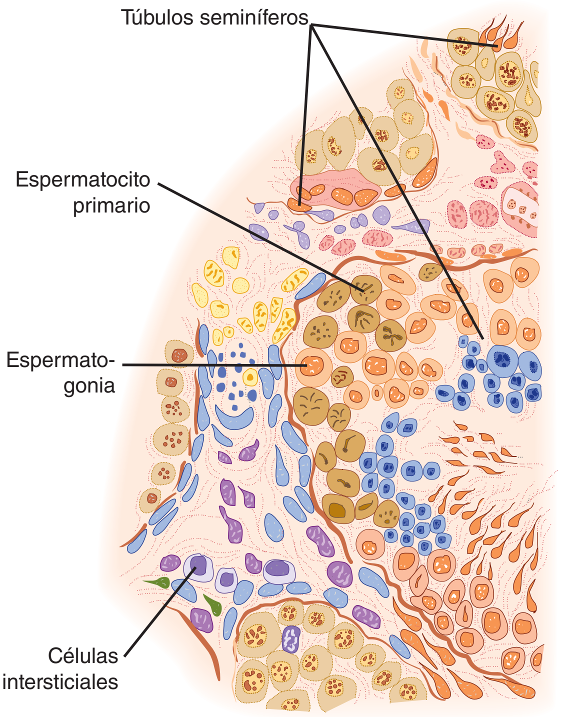


FIGURA 23-2 **Proyección de un testículo humano.**

Espermatogénesis

Las **espermatogonias** son células germinativas primitivas próximas a la lámina basal de los túbulos seminíferos y maduran hasta formar **espermatocitos primarios** (fig. 23-3). Este proceso inicia durante la adolescencia. Los espermatocitos primarios muestran división meiótica, con reducción del número de cromosomas. En este proceso de dos fases, se dividen para formar **espermatocitos secundarios** y luego **espermátides**, las cuales contienen el número haploide de 23 cromosomas. Las espermátides maduran hasta formar **espermatozoides** (**esperma**). Conforme una sola espermatogonia se divide y madura, sus descendientes permanecen vinculados por medio de puentes citoplásmicos hasta la última fase de la espermátide. La disposición anterior permite asegurar la sincronía de la diferenciación de cada clona de células germinativas. El número calculado de espermátides formados a partir de un solo espermatogonio es de 512. La formación de espermatozoides maduros a partir de una célula germinativa primitiva por la espermatogénesis en los varones dura alrededor de 74 días.

Cada espermatozoide es una célula móvil, intricada, con abundante DNA y posee una cabeza que consta básicamente de material cromosómico (fig. 23-4). La cabeza se cubre con una caperuza denominada **acrosoma**, un organelo similar a un lisosoma en el cual abundan las enzimas que participan en la penetración espermática en el óvulo y otros acontecimientos de la fertilización. La cola móvil del espermatozoide es envuelta en su porción proximal por una vaina que contiene numerosas mitocondrias. Las membranas de las espermátides tardías y los espermatozoides contienen una variedad especial de enzima convertidora de angiotensina llamada **enzima germinativa convertidora de angiotensina** (**gACE**). La ACE germinativa es transcrita desde el mismo gen en la forma de ACE somática (sACE); sin embargo esta última muestra una expresión hística específica con base en la alternancia del sitio de inicio de la transcripción y los patrones alternos de corte y empalme. No se ha dilucidado la función completa de gAGE, aunque los ratones con bloqueo génico del gen específico de gACE son estériles.

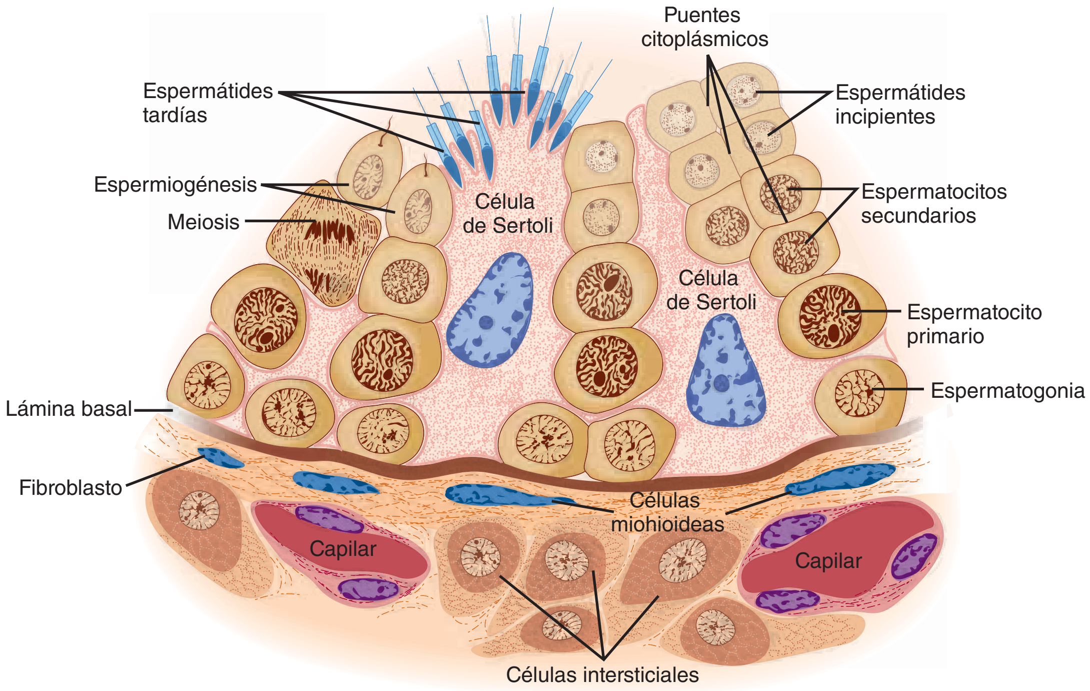

Puentes citoplásmicos
Espermátides tardías
Espermátides incipientes
Espermiogénesis
Meiosis
Célula de Sertoli
Espermatocitos secundarios
Célula de Sertoli
Espermatocito primario
Espermatogonia
Lámina basal
Fibroblasto
Células miohioideas
Capilar
Capilar
Células intersticiales

FIGURA 23-3 **Epitelio seminífero.** Observe que las células germinativas en desarrollo permanecen conectadas por puentes citoplásmicos durante la primera parte de la fase de espermátide y que estas células se rodean de citoplasma de las células de Sertoli conforme se desplazan de la lámina basal a la luz. (Con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

Las espermátides maduran para formar espermatozoides en los pliegues profundos del citoplasma de las células de Sertoli (fig. 23-3). Los espermatozoides maduros son liberados a partir de las células de Sertoli y están libres en la luz de los túbulos. Las células de Sertoli secretan **proteína transportadora de andrógenos** (**ABP**)**, inhibina** y **sustancia inhibidora de los conductos de Müller**. Éstas no sintetizan andrógenos, pero contienen **aromatasa** (**CYP19**), que es la enzima encargada de convertir andrógenos en estrógenos y pueden producir estrógenos. Una de las funciones probables de la proteína transportadora de andrógenos es ayudar a preservar un suministro estable y elevado de éstos en el líquido tubular. La inhibina impide la secreción de hormona foliculoestimulante.

La hormona foliculoestimulante y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos. Después de una hipofisectomía, la inyección de hormona luteinizante incrementa la concentración local de los andrógenos en los testículos, la cual mantiene la espermatogénesis. Al parecer los estadios de espermatogonia hasta espermátide son independientes de los andrógenos. Sin embargo, la maduración de espermátides a espermatozoides depende de los andrógenos que actúan sobre las células de Sertoli, en las cuales se incrustan los espermatozoides inmaduros. La hormona foliculoestimulante tiene efectos sobre las células de Sertoli para facilitar las últimas etapas de maduración de las espermátides. Asimismo, favorece la producción de proteína transportadora de andrógenos.

Una observación interesante es el contenido abundante de estrógenos en el líquido de la *red testicular* (fig. 23-1) y las paredes de esta red contienen numerosos receptores de estrógenos α (ERα). En dicha región, el líquido es resorbido y los espermatozoides se concentran. Si esto no sucede, los espermatozoides que penetran al epidídimo se diluyen en una gran cantidad de líquido, lo cual da como resultado fertilidad reducida.

Desarrollo ulterior de los espermatozoides

Los espermatozoides que abandonan los testículos no son completamente móviles. Siguen madurando y adquieren motilidad durante su paso por el epidídimo. De manera evidente la motilidad es importante *in vivo*, pero la fertilización ocurre *in vitro* si se inyecta directamente en el óvulo un espermatozoide inmóvil proveniente de la cabeza del epidídimo. La capacidad para desplazarse en sentido anterógrado

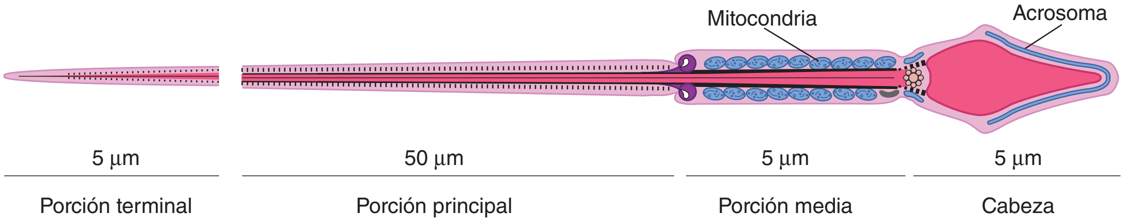

Mitocondria
Acrosoma
5 µm
50 µm
5 µm
5 µm
Porción terminal
Porción principal
Porción media
Cabeza

FIGURA 23-4 **Espermatozoide humano, corte longitudinal.** Observe el acrosoma, organelo que cubre la mitad de la cabeza del espermatozoide dentro de la membrana plasmática del mismo. (Con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas*, 11th ed. McGraw-Hill, 2005.)

(**movilidad progresiva**) que se adquiere en el epidídimo entraña la activación del único grupo de proteínas pertenecientes a la familia **CatSper** localizadas en el segmento principal de la cola del espermatozoide. CatSper forma un conducto de calcio sensible a alcalinos que adquiere mayor actividad conforme el espermatozoide pasa del medio ácido de la vagina (pH ~5) al moco cervical (pH ~8, en promedio). Los espermatozoides de ratones con bloqueo génico que no expresan CatSper 1-4 muestran alteraciones de la movilidad y son infértiles, lo cual destaca la importancia de tales proteínas. Además, los espermatozoides expresan receptores olfatorios y los ovarios producen moléculas similares a odorantes. La evidencia más reciente indica que estas moléculas y sus receptores interactúan, con lo cual facilitan el desplazamiento de los espermatozoides hacia el ovario (quimiotaxis).

La eyaculación de los espermatozoides comprende contracciones de los conductos deferentes mediadas por los receptores P2X, conductos de cationes regulados por ligandos que reaccionan al trifosfato de adenosina (ATP) (cap. 7); los ratones con bloqueo génico de estos receptores son infértiles.

Una vez eyaculados en la mujer, los espermatozoides suben desde el útero hasta el istmo de las trompas uterinas (salpinges), donde reducen su velocidad y se someten a **capacitación**. Este proceso tiene dos componentes: aumenta la motilidad de los espermatozoides y facilita su preparación para la reacción acrosómica. No obstante, al parecer la función de la capacitación es sólo facilitar y no es obligatoria, puesto que también ocurre fertilización fácilmente *in vitro*. Desde el istmo, los espermatozoides capacitados se desplazan rápidamente hasta la porción ampular de las trompas uterinas, donde se lleva a cabo la fertilización.

Efecto de la temperatura

La espermatogénesis requiere una temperatura mucho menor comparada con la del interior del cuerpo. Normalmente, los testículos se mantienen a una temperatura de 32°C. Esta última se conserva gracias a la circulación de aire alrededor del escroto y quizá por el intercambio térmico en forma de contracorriente entre las arterias y las venas espermáticas. Cuando los testículos son retenidos en el abdomen o si, en los animales de experimentación, se mantienen cerca del cuerpo por medio de un sujetador apretado, las paredes tubulares degeneran y aparece infertilidad. Las situaciones en que aumenta el calor alrededor de los testículos en los seres humanos (como baños calientes a 43-45°C por 30 min/día) y ("suspensorios" aislados térmicamente, de uso en deportes) disminuyen el número de espermatozoides en algunos casos en 90%. Sin embargo, tales reducciones no son suficientemente constantes como para usarlas como métodos anticonceptivos confiables. Además, los datos sugieren que las estaciones tienen cierto efecto en el ser humano, puesto que el recuento espermático es mayor durante los meses de invierno, a pesar de la temperatura a la cual se exponga el escroto.

Semen

El líquido eyaculado al momento del orgasmo es el **semen**; éste contiene espermatozoides y secreciones de las vesículas seminales, la próstata, las glándulas de Cowper y, tal vez, de las glándulas uretrales **(cuadro 23-1)**. El volumen promedio por eyaculación es de 2.5 a 3.5 ml después de algunos días de abstinencia de actividad sexual. El volumen del semen y el recuento espermático se reducen de manera rápida luego de varias eyaculaciones. Aunque sólo se necesita un espermatozoide para fertilizar el óvulo, cada mililitro de semen contiene alrededor de 100 millones de espermatozoides. La disminución en la producción de espermatozoides se acompaña de infecundidad: la mitad de los varones que tienen 20 a 40 millones/ml y esencialmente todos los que tienen menos de 20 millones/ml son estériles. La presencia de muchos espermatozoides con alteraciones morfológicas o inmóviles también se correlaciona con infertilidad. Las **prostaglandinas** del semen, que provienen en realidad de las vesículas seminales, son abundantes pero esta función en el semen no se conoce. Las causas de la infecundidad del varón y también los mecanismos fundamentales de los espermatozoides en la fecundación se utilizan como dato orientador para la obtención de anticonceptivos para varones **(Recuadro clínico 23-1)**.

CUADRO 23-1 Composición del semen humano

Color: blanco, opalescente	
Densidad: 1.028	
pH: 7.35-7.50	
Recuento espermático: promedio 100 millones/ml, con menos de 20% de formas anómalas	
Otros componentes: Fructuosa (1.5-6.5 mg/ml) Fosforilcolina Ergotioneína Ácido ascórbico Flavinas Prostaglandinas	Desde las vesículas seminales (contribuye con 60% del volumen total)
Espermina Ácido cítrico Colesterol, fosfolípidos Fibrinolisina, fibrinogenasa Zinc Fosfatasa ácida	Desde la próstata (contribuye con 20% del volumen total)
Fosfato Bicarbonato Hialuronidasa	Amortiguadores

Los espermatozoides del ser humano se desplazan a una velocidad de 3 mm/min a través del aparato reproductor femenino. Los espermatozoides llegan a las trompas uterinas en 30 a 60 min luego de la copulación. Las contracciones de los órganos femeninos pueden facilitan el transporte de éstos hasta dichas trompas.

Erección

La erección inicia por la dilatación de las arteriolas del pene. Una vez que el tejido eréctil se llena de sangre, las venas se comprimen, con lo cual se bloquea la circulación y se suma turgencia al órgano. Los centros integrados en los segmentos lumbares de la médula espinal se activan por impulsos en las fibras aferentes de los genitales y las vías descendentes que median la erección en respuesta a los estímulos psicológicos eróticos. Las fibras parasimpáticas eferentes se encuentran en los nervios esplácnicos pélvicos (**nervios erectores**). Al parecer estas fibras liberan acetilcolina y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) como cotransmisores (cap. 7).

Los nervios erectores contienen fibras no colinérgicas y no adrenérgicas que poseen gran cantidad de **óxido nítrico** (**NO**) **sintasa**,

RECUADRO CLÍNICO 23-1

Técnicas anticonceptivas del varón

Se han explorado con fines anticonceptivos en varones algunos métodos que no dependen de la intervención física (como el control hormonal de desarrollo de espermatozoides; modificación de proteínas importantes en la fecundación [como CatSpers] y el uso de compuestos naturales que limiten la función de las células espermáticas). Sin embargo, al considerar el número de espermatozoides y su capacidad de regeneración ha sido difícil crear métodos que disminuyan en grado suficiente la producción de espermatozoides o que limiten su función, y que carezcan de efectos adversos. En vez del control farmacológico, la técnica anticonceptiva más común en los varones sigue siendo la ligadura bilateral de los conductos deferentes (**vasectomía**), un procedimiento anticonceptivo relativamente inocuo y cómodo. Como dato interesante, en promedio, la mitad de los varones sometidos a la ligadura mencionada terminan por mostrar anticuerpos contra los espermatozoides; en monos, la presencia de dichos anticuerpos se acompañó de una mayor incidencia de infecundidad después de restaurar el libre tránsito del conducto deferente. Sin embargo, los anticuerpos contra espermatozoides al parecer no tienen otros efectos adversos. Otras posibilidades en vez de la ligadura son la oclusión del conducto deferente con tapones de silicona, por ejemplo, para bloquear dicha estructura, en tanto se deja el conducto intacto, de tal forma que se facilite la "inversión" de la técnica si lo desea el varón. No cabe la sorpresa de que los métodos mencionados no tengan la misma eficacia que la vasectomía tradicional.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Reversión de la vasectomía: alguna vez fue muy difícil recuperar el libre tránsito del conducto deferente en varones que deseaban recuperar su fecundidad, pero ha mejorado poco a poco la cifra de buenos resultados y operaciones de ese tipo. La reversión satisfactoria de la vasectomía suele originar recuentos significativos de espermatozoides, en el término de meses, aunque no es raro que surjan retrasos de un año o más. Los buenos resultados finales, que se miden por el número de embarazos, se vuelven manifiestos en la mitad de los casos de reversión, en término de dos años.

enzima que cataliza la formación de óxido nítrico (cap. 32). Este último activa la guanilil ciclasa, lo cual aumenta la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que es un vasodilatador potente. La inyección de inhibidores de la óxido nítrico sintasa evita la erección que normalmente ocurre al estimular los nervios pélvicos en animales de experimentación. Como consecuencia, resulta claro que dicho compuesto tiene una función importante en la erección. Los fármacos sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo inhiben la desintegración de cGMP a través de la fosfodiesterasa y se ha generalizado su uso en el mundo para el tratamiento de la disfunción erectil. Las numerosas fosfodiesterasas (PDE) del organismo se han dividido en siete familias de isoenzimas y estos fármacos son más activos contra la fosfodiesterasa tipo V, la cual se encuentra en los cuerpos cavernosos (Recuadro clínico 5-7). No obstante, vale la pena subrayar que estos medicamentos también inhiben de modo considerable la fosfodiesterasa VI (y otras, a dosis elevadas). La fosfodiesterasa VI se encuentra en la retina y uno de los efectos colaterales de estos fármacos es la pérdida transitoria de la habilidad para distinguir entre los colores azul y verde (cap. 9).

Por lo general, la erección se interrumpe por los impulsos vasoconstrictores simpáticos que reciben las arteriolas del pene.

Eyaculación

Ésta es un reflejo medular que consta de dos partes: la **emisión**, que corresponde a la salida del semen hacia la uretra, y la **eyaculación**, que es la expulsión del semen fuera de la uretra al momento del orgasmo. Las vías aferentes son básicamente fibras que provienen de los receptores táctiles ubicados en el glande del pene y las cuales llegan a la médula espinal a través de los nervios pudendos internos. La emisión es una respuesta simpática, integrada en los segmentos lumbares superiores de la médula espinal y llevada a cabo por la contracción de los músculos lisos de los vasos deferentes y las vesículas seminales en respuesta a los estímulos de los nervios hipogástricos. El semen es expulsado de la uretra por medio de contracciones del músculo bulbocavernoso, que es de tipo musculoesquelético. Los centros de los reflejos medulares de esta porción del reflejo se ubican en los segmentos sacro superior y lumbar inferior de la médula espinal y las vías motoras viajan en las primeras tres raíces sacras y los nervios pudendos internos.

Antígeno prostático específico

La próstata produce y libera hacia el semen y la circulación una proteasa de 30 kDa, que por lo general se denomina **antígeno prostático específico** (PSA). El gen de este último tiene dos elementos de respuesta androgénica. Hidroliza al inhibidor de la motilidad espermática, semenogelina en el semen, y tiene una serie de sustratos en el plasma, pero su función precisa en la circulación se desconoce. En el cáncer prostático, el antígeno prostático específico se aumenta; por ello, éste se utiliza como prueba para detectar dicha enfermedad. Sin embargo, también aumenta la concentración de PSA en la hiperplasia prostática benigna y en la prostatitis, y la eficacia de la medición de PSA como único elemento de detección inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata se ha cuestionado en fecha reciente.

FUNCIÓN ENDOCRINA DE LOS TESTÍCULOS

Aspectos químicos y biosíntesis de la testosterona

La testosterona es la principal hormona de los testículos. Es un esteroide C_{19} con un grupo —OH en la posición 17 (fig. 23-5). Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig y también se forma a partir de la androstenediona secretada por la corteza suprarrenal. Las vías biosintéticas en todos los órganos endocrinos que producen

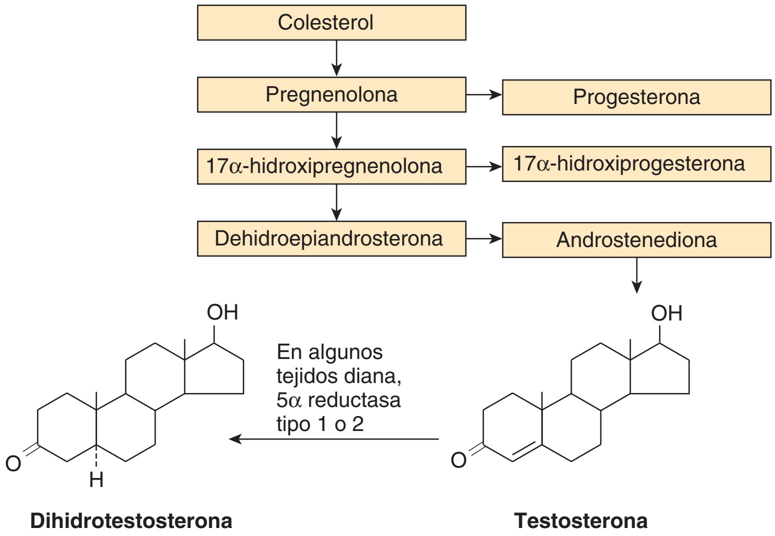


FIGURA 23-5 **Biosíntesis de la testosterona.** En la figura 22-7, se muestran las fórmulas de los esteroides precursores. Si bien el principal producto secretado por las células de Leydig es la testosterona, algunos precursores también entran en la circulación.

hormonas esteroides son similares; en lo único que difieren los órganos, es en los sistemas enzimáticos que contienen. En las células de Leydig, no hay las hidroxilasas 11 y 21 halladas en la corteza suprarenal (fig. 20-7), pero poseen 17α hidroxilasa. Por tanto, la pregnenolona se hidroxila en la posición 17 y luego sufre segmentación de su cadena lateral para formar dehidroepiandrosterona. Asimismo, se genera androstenediona a través de la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, pero esta vía es menos importante en el ser humano. A continuación, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona se convierten en testosterona.

La secreción de testosterona es regulada por la hormona luteinizante y el mecanismo por medio del cual esta hormona estimula las células de Leydig comprende mayor formación de cAMP a través del receptor de hormona luteinizante unido a las proteínas G y las G heterotriméricas estimuladoras. El cAMP incrementa la formación de colesterol a partir de los ésteres de colesteril y la conversión de colesterol a pregnenolona por medio de la activación de la proteína cinasa A.

Secreción

La testosterona se secreta a razón de 4 a 9 mg diarios (13.9 a 31.33 μmol/día) en los varones adultos sanos. En las mujeres, se liberan pequeñas cantidades de testosterona, principalmente en el ovario, pero quizá también en las glándulas suprarrenales.

Transporte y metabolismo

Cerca de 98% de la testosterona plasmática se encuentra unida a proteínas: 65% se une a la globulina β denominada **globulina transportadora de esteroides gonadales** (GBG) o **globulina transportadora de esteroides sexuales**, y 33% a la albúmina (cuadro 23-2). Esta globulina también se une al estradiol. La concentración plasmática de testosterona plasmática (libre y unida) es de 300 a 1 000 ng/100 ml (10.4 a 34.7 nmol/L) en el varón adulto (fig. 22-8), comparado con 30 a 70 ng/100 ml (1.04 a 2.43 nmol/L) en la mujer adulta. En el varón, desciende un poco con la edad.

Una pequeña cantidad de la testosterona circulante se convierte en estradiol, pero la mayor parte se transforma en 17-cetoesteroides, sobre todo androsterona y su isómero, etiocolanolona (fig. 23-6) y, luego, se excreta en la orina. Cerca de 66% de los 17-cetoesteroides urinarios es de origen suprarrenal y, 33%, de origen testicular. Si bien la mayoría de los 17 cetoesteroides corresponde a andrógenos débiles (20% o menos de la potencia de la testosterona), es importante subrayar que no todos los 17-cetoesteroides son andrógenos y no todos los andrógenos son 17-cetoesteroides. Por ejemplo, la etiocolanolona, no posee actividad androgénica y la testosterona misma no es un 17-cetoesteroide.

Acciones

Además de sus efectos durante el desarrollo embrionario, la testosterona y otros andrógenos generan su actividad inhibidora de la retroalimentación sobre la secreción hipofisaria de hormona luteinizante; ayudan al desarrollo y la conservación de las características sexuales secundarias masculinas; tienen un efecto anabólico sobre las proteínas, una acción promotora del crecimiento y, con la hormona foliculoestimulante, mantienen la espermatogénesis.

CUADRO 23-2 **Distribución plasmática de esteroides gonadales y cortisol**

		% unido a		
Esteroide	**% libre**	**CBG**	**GBG**	**Albúmina**
Testosterona	2	0	65	33
Androstenediona	7	0	8	85
Estradiol	2	0	38	60
Progesterona	2	18	0	80
Cortisol	4	90	0	6

CBG, globulina transportadora de corticoesteroides; GBG, globulina transportadora de esteroides gonadales. (Cortesía de S Munroe.)

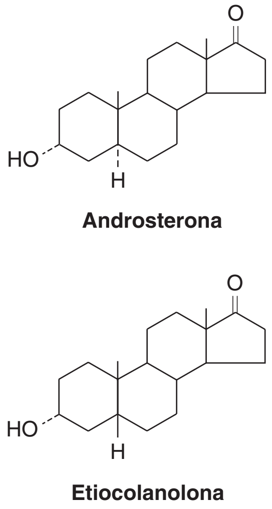


FIGURA 23-6 **Dos metabolitos 17-cetoesteroides de la testosterona.**

CUADRO 23-3 **Cambios en los niños durante la pubertad (características sexuales secundarias masculinas)**

Genitales externos: crecimiento del pene en longitud y espesor. El escroto se torna pigmentado y rugoso.
Genitales internos: crecimiento de las vesículas seminales, secretan y empiezan a producir fructuosa. Crecimiento de la próstata y glándulas bulbouretrales e inician su secreción.
Voz: crecimiento de la laringe, aumenta la longitud y el espesor de las cuerdas vocales y la voz es más ronca.
Crecimiento del vello: aparece barba. La línea del pelo de la piel cabelluda sufre recesión anterolateral. Crecimiento de vello púbico con patrón masculino (triángulo con punta superior). Aparece pelo en las axilas, pared torácica y alrededor del ano; aumenta la cantidad del vello corporal.
Cambios mentales: actitud más agresiva y activa. Interés en el género opuesto.
Conformación corporal: los hombros se ensanchan y los músculos crecen.
Piel: secreción de las glándulas sebáceas más espesa y abundante (lo cual predispone al acné).

Características sexuales secundarias

En el cuadro 23-3 se resumen los numerosos cambios en la distribución del vello, la configuración corporal y así como el tamaño de los genitales, por los que pasan los niños durante la pubertad (las **características sexuales secundarias masculinas**). La próstata y las vesículas seminales crecen y estas últimas empiezan a secretar fructuosa. Al parecer este carbohidrato constituye el principal aporte nutritivo de los espermatozoides. Los efectos psicológicos de la testosterona son difíciles de definir en seres humanos, pero en animales de experimentación, los andrógenos propician la aparición de juegos bulliciosos y agresivos. Los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre el comportamiento sexual se revisan en el capítulo 15. Los andrógenos aumentan el vello corporal, pero reducen el pelo de la piel cabelluda (fig. 23-7). La alopecia hereditaria no suele aparecer a menos que exista dihidrotestosterona.

Efectos anabólicos

Los andrógenos aumentan la síntesis y reducen la desintegración de las proteínas, lo cual genera un incremento en la velocidad del crecimiento. En el pasado, se discutía que aquéllos propiciaban la fusión de las epífisis de los huesos largos, con lo cual se interrumpía finalmente el crecimiento; hoy se sabe que el cierre de las epífisis es consecutivo en gran parte a los estrógenos (cap. 21). Los andrógenos causan la retención moderada de sodio, potasio, agua, calcio, sulfatos y fosfatos por sus efectos anabólicos; además, incrementan el tamaño de los riñones. Las dosis de testosterona exógena, que dan lugar a efectos anabólicos importantes, también son masculinizantes e incrementan la libido, lo cual limita la utilidad de las hormonas como anabólicos en aquellos pacientes con enfermedades desgastantes. Se ha intentado crear esteroides sintéticos con una acción anabólica independiente de la actividad androgénica, pero no se ha tenido éxito.

Mecanismo de acción

Al igual que otros esteroides, la testosterona se une a un receptor intracelular y el complejo receptor-esteroide se une al DNA del núcleo; esto facilita la transcripción de diversos genes. Además, la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona** (**DHT**, *dihydrotestosterone*) por medio de la 5α-reductasa en algunas células diana (figs. 23-5 y 23-8) y la dihidrotestosterona se une al mismo receptor intracelular que la testosterona. La DHT también circula y su concentración plasmática es de casi 10% de la concentración de la testosterona. Los complejos testosterona-receptor son menos estables

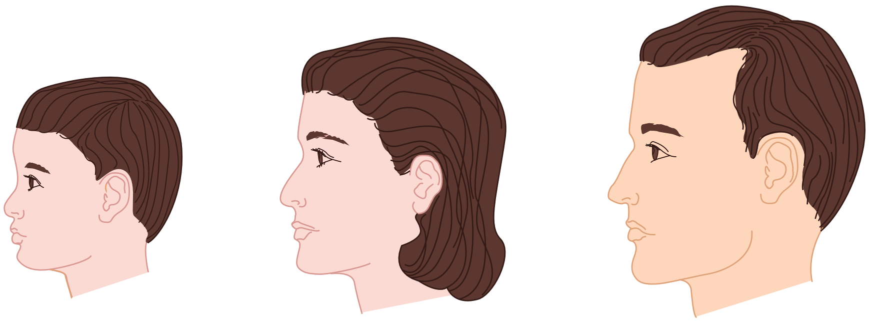


FIGURA 23-7 **Línea del pelo en niños y adultos.** La línea del pelo de la mujer es similar a la del niño, mientras la del varón muestra recesión temporal lateral.

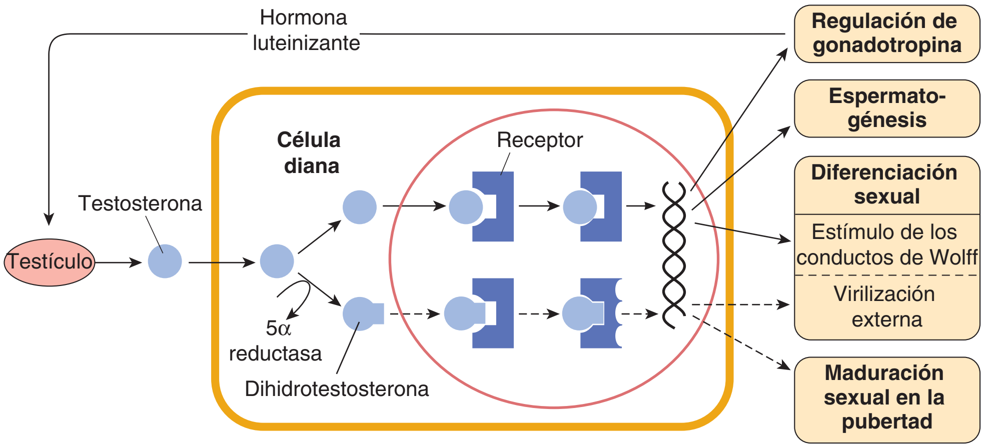


FIGURA 23-8 Esquema de las acciones de la testosterona (*flechas de línea continua*) y la dihidrotestosterona (*flechas punteadas*). Observe que ambas se unen al mismo receptor, pero la dihidrotestosterona lo hace de manera más eficaz. (Con autorización de Wilson JD, Griffin JE, Russell W: Steroid 5α-reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993;14:577. Derechos reservados © 1993 por The Endocrine Society.)

que los complejos dihidrotestosterona-receptor en las células diana y se adaptan menos a su situación en la cual se unen al DNA. Como consecuencia, la formación de dihidrotestosterona es una manera de amplificar la acción de la testosterona en los tejidos diana. El ser humano posee dos 5α reductasas, codificadas por genes distintos. La 5α reductasa tipo 1 se encuentra en la piel del cuerpo y constituye la enzima dominante en la piel cabelluda. La 5α reductasa tipo 2 se halla en la piel genital, la próstata y otros tejidos genitales.

Los complejos testosterona-receptor regulan la maduración de los conductos de Wolff y, por tanto, de la formación de los genitales internos masculinos durante la embriogénesis, pero se necesitan complejos dihidrotestosterona-receptor para formar los genitales masculinos externos (fig. 23-8). Tales complejos son los principales reguladores del crecimiento prostático y quizá del crecimiento peniano en el momento de la pubertad, así como del vello facial, el acné y la recesión temporal de la línea del pelo. Por otro lado, el incremento de la masa muscular, el impulso sexual masculino y la libido dependen principalmente de la testosterona y no de la dihidrotestosterona (Recuadro clínico 23-2).

Producción testicular de estrógenos

Más de 80% del estradiol y 95% de la estrona en el plasma de varones adultos se forma por aromatización extragonadal y extrasuprarrenal de la testosterona y la androstenediona circulante. El resto proviene de los testículos. Una parte del estradiol en la sangre venosa testicular se obtiene de las células de Leydig, pero otra parte también es producida por aromatización de los andrógenos en las células de Sertoli. En el varón, la concentración plasmática de estradiol es de 20 a 50 pg/ml (73 a 184 pmol/L) y la producción total es de 50 μg/día (184 nmol/día). A diferencia de lo que sucede en la mujer, en el varón la diferencia de estrógenos aumenta de manera moderada con la edad.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

La hormona foliculoestimulante es trópica para las células de Sertoli; dicha hormona y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos. Asimismo, la hormona foliculoestimulante propicia

RECUADRO CLÍNICO 23-2

Deficiencia congénita de 5α reductasa

Esta deficiencia, donde muta el gen de la 5α reductasa tipo 2, es frecuente en algunas partes de la República Dominicana. Genera una variedad interesante de seudohermafroditismo masculino. Las personas con este síndrome nacen con genitales internos masculinos incluidos testículos, pero sus genitales externos son femeninos y casi siempre son educados como niñas. Sin embargo, cuando llegan a la pubertad, aumenta la secreción de hormona luteinizante y de testosterona circulante. Por consiguiente, desarrollan un contorno corporal masculino con libido masculina. En este momento, suelen cambiar su identidad de género y "se convierten en niños". El clítoris crece ("síndrome del pene a las 12") hasta el punto de que algunos individuos pueden tener relaciones sexuales con mujeres. Probablemente este crecimiento es consecutivo al aumento de hormona luteinizante y la producción de suficiente testosterona que evita la necesidad de amplificación de la dihidrotestosterona en los genitales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Hoy en día, se utilizan en la clínica diversos medicamentos inhibidores de la 5α reductasa como tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, así como la **finasterida,** la cual constituye el fármaco más utilizado, que actúa principalmente en la 5α reductasa tipo 2.

la secreción de proteína transportadora de andrógenos e inhibina. Esta última se autorregula para impedir la secreción de hormona foliculoestimulante. La hormona luteinizante es trópica para las células de Leydig y estimula la secreción de testosterona, que a su vez se autorregula para inhibir la secreción de hormona luteinizante. La LH ejerce acción trópica en las células de Leydig y estimula la secreción de testosterona, lo cual a su vez inicia el asa de retroalimentación para inhibir la secreción de dicha hormona. Algunas lesiones hipotalámicas en animales y enfermedades hipotalámicas del ser humano provocan atrofia de los testículos y pérdida de su función.

Inhibinas

La testosterona reduce la hormona luteinizante plasmática pero, excepto dosis elevadas, carece de efectos sobre la hormona foliculoestimulante plasmática. Esta última se incrementa en los pacientes con atrofia de los túbulos seminíferos, pero con una concentración normal de testosterona y hormona luteinizante. Tales observaciones dieron lugar a la búsqueda de una inhibina, factor de origen testicular que impide la secreción de hormona foliculoestimulante. En los extractos testiculares de varones y el líquido antral de los folículos ováricos en mujeres, hay dos inhibinas. Éstas constan de tres subunidades polipeptídicas: una subunidad α glucosilada con un peso molecular de 18 000 y dos subunidades β no glucosiladas, β_A y β_B, cada una con un peso molecular de 14 000. Las subunidades se forman a partir de proteínas precursoras (fig. 23-9). La subunidad α se combina con la β_A para conformar un heterodímero y, con una β_B, para constituir otro heterodímero, donde las subunidades se unen por medio de puentes disulfuro. Tanto $\alpha\beta_A$ (inhibina A) como $\alpha\beta_B$ (inhibina B) bloquean la secreción de hormona foliculoestimulante por su acción directa sobre la hipófisis, aunque hoy en día en apariencia la inhibina B es la que regula la hormona foliculoestimulante en varones y mujeres adultos. Las inhibinas son generadas por las células de Sertoli en varones y por las células de la granulosa en mujeres.

También se forman los heterodímeros $\beta_A\beta_B$ y los homodímeros $\beta_A\beta_A$ y $\beta_B\beta_B$, los cuales estimulan en lugar de inhibir la secreción de hormona foliculoestimulante y, como consecuencia, se denominan **activinas**. No se conoce bien su función en la reproducción, no obstante, las inhibinas y las activinas son miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento β (TGFβ) de los factores del crecimiento diméricos que también comprenden la sustancia inhibidora de los conductos de Müller. Se han identificado **receptores de activinas** pertenecientes a la familia de receptores de la serina-treonina cinasa. No sólo hay inhibinas y activinas en las gónadas; también se encuentran en el cerebro y muchos otros tejidos. En la médula ósea, las activinas participan en la formación de leucocitos. Durante la vida embrionaria, éstas intervienen en la formación del mesodermo. Los ratones con una supresión dirigida del gen de la subunidad de la inhibina α, al principio tienen un crecimiento normal pero más adelante desarrollan tumores del estroma gonadal; por ello, el gen es de tipo supresor de tumores.

En plasma, la macroglobulina α_2 se une a las activinas y las inhibinas. En tejidos, las activinas se vinculan con una familia de cuatro glucoproteínas llamadas **folistatinas**. Esta unión inactiva la acción biológica de las activinas, pero aún se desconoce la relación entre folistatinas e inhibinas así como su función.

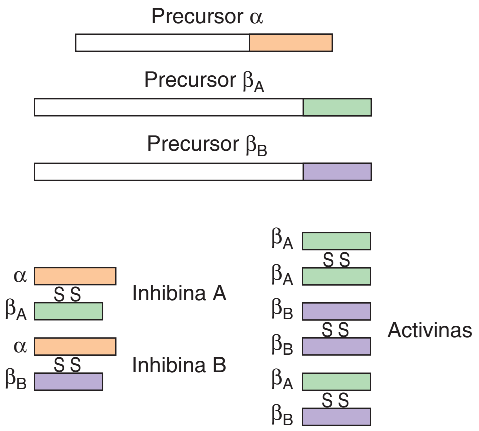


FIGURA 23-9 Proteínas precursoras de inhibinas y diversas inhibinas y activinas formadas a partir de la región carboxilo terminal de estos precursores. SS, puentes disulfuro.

Retroalimentación esteroidea

En la figura 23-10 se describe una "hipótesis de trabajo" actual sobre la manera en que los esteroides regulan las funciones de los testículos. Después de la castración, se eleva el contenido hipofisiario y la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, pero tal aumento se previene por medio de lesiones hipotalámicas. La testosterona impide la secreción de la hormona luteinizante al actuar directamente sobre la adenohipófisis e inhibir la secreción de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo. La inhibina actúa de manera directa sobre la adenohipófisis para bloquear la secreción de hormona foliculoestimulante.

En respuesta a la hormona luteinizante, una porción de la testosterona secretada a partir de las células de Leydig baña al epitelio seminífero y proporciona una concentración local alta de andrógenos para las células de Sertoli, fenómeno necesario para la espermatogénesis normal. La testosterona proporcionada por vía sistémica no incrementa la concentración de andrógenos en los testículos a este mismo grado y, además, inhibe la secreción de hormona luteinizante.

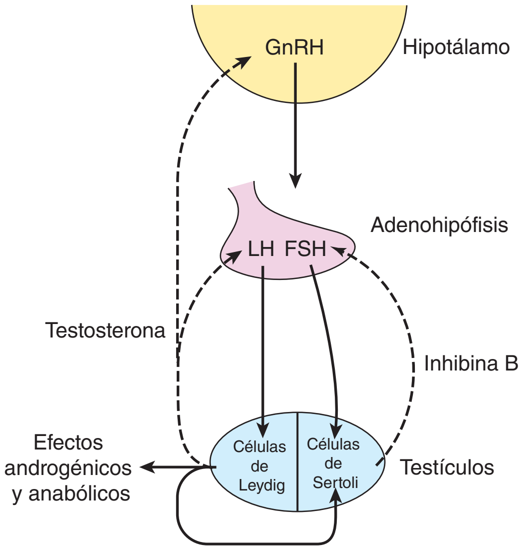


FIGURA 23-10 Supuestas interrelaciones del hipotálamo, la adenohipófisis y los testículos. Las flechas de línea continua indican los efectos estimulantes; las flechas punteadas indican los efectos inhibidores. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante.

Por tanto, el efecto neto de la testosterona aplicada por vía sistémica es casi siempre una reducción del recuento espermático. Se ha sugerido usar testosterona como método anticonceptivo masculino, pero la dosis necesaria para suprimir la espermatogénesis provoca retención de agua y sodio. Hoy en día, se está explorando la posibilidad de utilizar las inhibinas como anticonceptivos para varones.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

Criptorquidia

Los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal y normalmente se desplazan hacia el escroto durante la vida fetal. El **descenso de los testículos** hasta la región inguinal depende de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller y el descenso desde la región inguinal hasta el escroto se deben a otros factores. Casi en 10% de los recién nacidos de género masculino, el descenso es incompleto en uno o, con menos frecuencia, en ambos lados y los testículos permanecen en la cavidad abdominal o el conducto inguinal. El tratamiento con hormonas gonadotrópicas acelera el descenso en algunos casos, o bien, la anomalía se corrige por medio de cirugía. La regla general es el descenso espontáneo de los testículos y la proporción de niños con testículos no descendidos (**criptorquidia**) disminuye hasta 2% al año de edad y hasta 0.3% después de la pubertad. Sin embargo, hoy se recomienda recurrir a un tratamiento temprano, no obstante estas cifras, puesto que la frecuencia de tumores malignos es mayor en los testículos no descendidos comparada con la de los testículos escrotales; además, ulterior a la pubertad, la temperatura alta del abdomen genera finalmente lesiones irreversibles en el epitelio espermatógeno.

Hipogonadismo masculino

El cuadro clínico de este trastorno depende del momento en que se produce la deficiencia testicular: antes o después de la pubertad. En adultos, cuando la causa es un problema testicular, aumenta la concentración de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipergonadotrópico**); si la alteración se debe a un trastorno de la hipófisis o el hipotálamo (p. ej., síndrome de Kallmann), la concentración de gonadotropinas circulantes disminuye (**hipogonadismo hipogonadotrópico**). Cuando la función endocrina de los testículos se pierde durante la madurez, las características sexuales secundarias sufren regresión lentamente puesto que se necesitan muy pocos andrógenos para conservarlas una vez que aparecen. El crecimiento de la laringe durante la adolescencia es permanente, de manera que la voz sigue siendo ronca. En varones castrados durante la madurez, la libido disminuye pero la habilidad de copular persiste por algún tiempo. En ocasiones, aparecen bochornos y casi siempre son más irritables, pasivos y depresivos comparados con los varones con testículos íntegros. Cuando la deficiencia de las células de Leydig data desde la infancia, el cuadro clínico corresponde al del **eunuco**. Los eunucos mayores de 20 años de edad son altos, aunque no tan altos como los gigantes hiperhipofisiarios puesto que sus epífisis permanecen abiertas y siguen creciendo después de la edad normal de la pubertad. Los hombros y los músculos de aquéllos son pequeños y su configuración corporal es similar al de una mujer adulta. Los genitales son pequeños y la voz es de tonalidad aguda. Poseen vello púbico y axilar gracias a la secreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, el pelo es escaso y el vello púbico adquiere distribución femenina en forma de triángulo con base superior, en lugar del patrón de triángulo con la base inferior (patrón masculino) observado en el varón normal.

Tumores secretores de andrógenos

La "hiperfunción testicular en ausencia de un tumor no constituye una entidad reconocida. Los tumores de las células de Leydig secretores de andrógenos son inusuales y generan síntomas endocrinos identificables sólo en los prepubescentes, en quienes provocan seudopubertad precoz (cuadro 22-2).

Hormonas y cáncer

Algunos carcinomas de la próstata son **androgeno-dependientes** y muestran regresión temporal después de extirpación de los testículos o de la administración de agonistas de GnRH en dosis que bastan para disminuir el número de los receptores de GnRH en las células gonadotrópicas y disminuir la secreción de LH.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (gametogénesis) y la secreción de hormonas sexuales. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos, principalmente testosterona, pero también producen pequeñas cantidades de estrógenos.
- Las espermatogonias crecen hasta formar espermatozoides maduros que comienzan en los túbulos seminíferos un periodo llamado espermatogénesis. Éste es un proceso de varios pasos que comprende la maduración de las espermatogonias hasta formar espermatocitos primarios, los cuales presentan división meiótica con generación de espermatocitos secundarios haploides. A su vez se subdividen para producir espermátides. Cada división celular a partir de la espermatogonia hasta formar una espermátide es incompleta y las células siguen conectadas a través de puentes citoplásmicos. Finalmente, las espermátides maduran hasta constituir espermatozoides maduros móviles y la espermatogénesis concluye; esta última parte de la maduración se denomina espermiogénesis.
- La testosterona es la principal hormona del testículo. Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig. La secreción de testosterona en dichas células es regulada por la hormona luteinizante a razón de 4 a 9 mg diarios en varones adultos. La mayor parte de la testosterona se une a la albúmina o a la globulina transportadora de esteroides gonadales en el plasma. La testosterona tiene una función importante en el desarrollo y conservación de las características sexuales masculinas secundarias, así como en otras situaciones.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El desarrollo completo y la función de los túbulos seminíferos requiere
   A) somatostatina.
   B) hormona luteinizante.
   C) oxitocina.
   D) hormona foliculoestimulante.
   E) andrógenos y hormona foliculoestimulante.
2. En los varones, la testosterona se produce principalmente en
   A) células de Leydig.
   B) células de Sertoli.

C) túbulos seminíferos.
D) epidídimo.
E) conductos deferentes.

3. La óxido nítrico sintasa contribuye a la erección por medio de:
   A) elevación de los niveles de cAMP que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo.
   B) bloqueo de las fosfodiesterasas al incrementar los niveles de cGMP que liberan al músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo.
   C) activan las guanilato ciclasas solubles para incrementar los niveles de cGMP que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo.
   D) elevan las concentraciones intracelulares de calcio que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo.
4. La testosterona es producida:
   A) en los testículos después de reducción de la dihidrotestosterona.
   B) en las células de Leydig a partir del colesterol y la pregnenolona precursores.
   C) con la hormona luteinizante en las células de Leydig.
   D) como precursor de varios lípidos de la membrana.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exper Biol Med 1997;215:209.

Primakoff P, Nyles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm–egg interaction. Science 2002;296:2183.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Saunders, 1999.

Yu H-S: *Human Reproductive Biology,* CRC Press, 1994.

Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos

CAPÍTULO

24

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas que modifican la concentración de glucosa en el plasma y describir en forma breve la acción de cada una.
- Describir la estructura de los islotes pancreáticos y señalar las hormonas que son secretadas por los tipos celulares en los islotes.
- Definir la estructura de la insulina y las fases que intervienen en su biosíntesis y liberación en la corriente sanguínea.
- Enumerar las consecuencias de la deficiencia de insulina y explicar la manera en que surge cada una de las anomalías en ese entorno.
- Describir los receptores de insulina, el modo en que median los efectos de la misma y la forma en que son regulados.
- Señalar los tipos de transportadores de glucosa en el organismo y la función que desempeña cada uno.
- Enumerar los principales factores que modifican la secreción de insulina.
- Definir la estructura del glucagon y otros péptidos fisiológicamente activos producidos a partir de su precursor.
- Mencionar los efectos de importancia fisiológica del glucagon y los factores que regulan la secreción de esa hormona.
- Describir los efectos fisiológicos de la somatostatina en el páncreas.
- Señalar los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas, los glucocorticoides suprarrenales, las catecolaminas y la hormona del crecimiento modifican el metabolismo de los carbohidratos.
- Destacar las principales diferencias entre la diabetes tipo 1 y la tipo 2.

INTRODUCCIÓN

En el páncreas, los islotes de Langerhans secretan por lo menos cuatro polipéptidos con actividad reguladora. De ellos, dos son las hormonas, **insulina** y **glucagon**, que poseen funciones importantes en la regulación del metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas. El tercer polipéptido, **somatostatina** (hormona de crecimiento), interviene en la regulación de la secreción de las células insulares y, el cuarto, el **polipéptido pancreático**, quizá se encargue de manera principal de la regulación de transporte iónico en el intestino. Asimismo, las células de la mucosa del tubo digestivo secretan dicho polipéptido, glucagon y somatostatina.

La insulina desempeña una función anabólica e incrementa el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El glucagon tiene una función catabólica, pues moviliza estos tres nutrientes de sus depósitos, y los pasa a la corriente sanguínea. Por tal razón, la insulina y el glucagon tienen una acción global recíproca y de esa manera son secretados en muchas circunstancias. El exceso de insulina causa hipoglucemia, que puede originar crisis convulsivas y coma. La deficiencia de la misma hormona, absoluta o relativa, ocasiona **diabetes mellitus** (aumento de la glucemia por largo tiempo), enfermedad compleja y debilitante que puede culminar en la muerte si no es tratada. La deficiencia de glucagon puede originar hipoglucemia y, el exceso de la hormona, empeora la diabetes. La producción excesiva de somatostatina por el páncreas origina hiperglucemia y más manifestaciones de la diabetes. Otras hormonas tienen participación importante en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS INSULARES

Los islotes de Langerhans (fig. 24-1) son cúmulos ovoides de células, y miden 76 × 175 μm. Están dispersos en el parénquima pancreático, aunque abundan en la cola más que en el cuerpo y la cabeza de dicha glándula. Los islotes β comprenden casi 2% del volumen de la glándula, en tanto la porción exocrina de la misma (cap. 25) compone el 80%, y el resto está integrado por conductos y vasos sanguíneos. Los seres humanos tienen 1 a 2 millones de islotes; cada uno posee abundante riego sanguíneo; la sangre que proviene de los islotes, a semejanza de la que proviene del tubo digestivo (pero a diferencia de lo observado en otros órganos endocrinos) termina por desembocar en la vena porta del hígado.

Las células en los islotes se dividen en tipos, con base en sus propiedades de tinción, y su morfología. Los seres humanos tienen como mínimo cuatro tipos de células: A, B, D y F. Los primeros tres tipos han sido llamados α, β, y δ. Sin embargo, esto ha originado confusión, porque también se utilizan dichas letras en otras estructuras corporales, en particular los receptores adrenérgicos (cap. 7). Las células A secretan glucagon, las B, insulina, las D, somatostatina y las F, polipéptido pancreático. Las células B, las más comunes, que comprenden 60 a 75% de las que integran los islotes, por lo regular están en el centro de cada una de esas estructuras. Casi siempre se encuentran rodeadas por las células A, que comprenden 20% del total, y por las células D y F, menos frecuentes. Los islotes de la cola, el cuerpo y las regiones anterior y superior de la cabeza del páncreas humano quizá posean muchas células A y pocas células F (si es que las tienen) en el borde externo, en tanto en las ratas (y tal vez en seres humanos), los islotes en la zona posterior de la cabeza del páncreas muestran un número relativamente grande de células F y pocas células A. Los islotes en que abundan las células A (con gran cantidad de glucagon) en el embrión nacen de la yema pancreática dorsal, y los islotes con muchas células F (en las cuales hay abundancia de polipéptido pancreático) nacen de la yema pancreática ventral; las dos yemas provienen separadamente del duodeno.

Los gránulos en las células B son “paquetes” de insulina en el citoplasma y la forma de dichas estructuras varía de una especie a otra; en los seres humanos, algunos son redondos y otros son rectangulares (fig. 24-2). En las células B, las moléculas de insulina forman polímeros y también complejos con zinc. Las diferencias en la forma de los “paquetes” probablemente provenga de discordancia en el tamaño de los polímeros o los agregados de zinc en la insulina. Los gránulos A, que contienen glucagon, muestran uniformidad relativa de una especie a otra (fig. 24-3). Las células D también presentan gran cantidad de gránulos relativamente homogéneos.

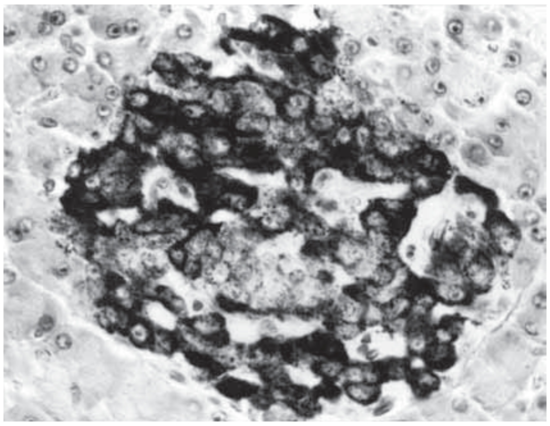


FIGURA 24-1 Islote de Langerhans en páncreas de rata. Las células de color oscuro son las B. El tejido acinar vecino tiene color más pálido (× 400). (Por cortesía de LL Bennett.)

ESTRUCTURA, BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

ESTRUCTURA Y ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro. De una especie a otra, se detectan diferencias pequeñas en la composición de aminoácidos de

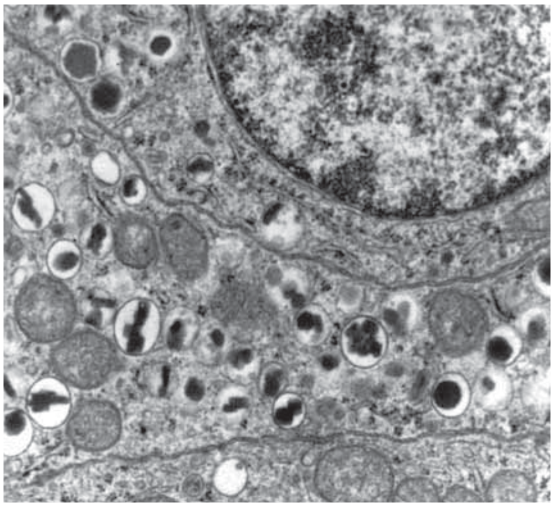


FIGURA 24-2 Micrografía electrónica de dos células B vecinas en un islote de páncreas humano. Los gránulos B son los cristales en las vesículas recubiertas de membrana. Su forma varía de romboide a redonda (× 26 000). (Por cortesía de A Like. Reproducida con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology*, 11th ed. Saunders, 1986.)

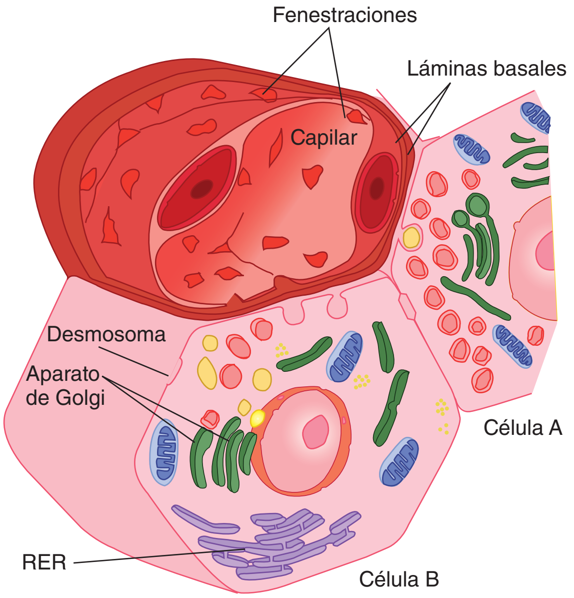


FIGURA 24-3 Células A y B en las cuales se advierte su relación con los vasos sanguíneos. RER, retículo endoplásmico rugoso. La insulina de la célula B y el glucagon de la célula A son secretados por exocitosis y cruzan la lámina basal de la célula y la del capilar antes de llegar al interior del capilar fenestrado. (Con autorización de Junqueira IC, Carneiro J: *Basic Histology*: *Text and Atlas*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

su molécula; éstas casi nunca son suficientes para alterar o disminuir la actividad biológica de una insulina particular en una especie heteróloga, pero bastan para hacer que la insulina sea antigénica. Si una insulina de una especie se inyecta por largo tiempo a otra especie, los anticuerpos contra dicha hormona formados inhiben la acción de la hormona inyectada. Prácticamente todos los seres humanos que han recibido insulina bovina comercial por más de dos meses, han generado anticuerpos contra la hormona de esa especie, aunque en concentración pequeña. La insulina obtenida de cerdos difiere de la humana sólo en un residuo aminoácido y posee escasa antigenicidad. En la actualidad, se utiliza ampliamente la insulina humana producida por bacterias con tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (DNA), y con ello se evita la formación de anticuerpos.

BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN

La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células B (fig. 24-3); después, se transporta al aparato de Golgi, donde es “empacada” en gránulos con membrana, mismos que se desplazan a la membrana plasmática, por un proceso en el que intervienen microtúbulos y, por último, su contenido es expulsado por exocitosis (caps. 2 y 16). Como paso siguiente, la hormona cruza la lámina basal de la célula B y el capilar vecino, con su endotelio fenestrado, hasta llegar a la corriente sanguínea. Las fenestraciones se describen en detalle en el capítulo 31.

La insulina, al igual que ocurre con otras hormonas polipéptidas y proteínas similares que penetran en el retículo endoplásmico, se sintetiza como parte de una preprohormona de mayor tamaño (cap. 1). El gen de la insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 en los seres humanos; posee dos intrones y tres exones. La **preproinsulina** pierde un péptido señalizador de 23 aminoácidos, al ingresar en el retículo endoplásmico. Ocurrido lo anterior, de la molécula se pliegan y se forman los enlaces disulfuro para que surja la **proinsulina**. El **péptido conector** (**péptido C**), el cual corresponde al segmento péptido que conecta las cadenas A y B, facilita el plegamiento, pero se desprende dentro de los gránulos antes de la secreción. En el “procesamiento” de la proinsulina intervienen dos proteasas. En circunstancias normales, junto con cantidades equimolares del péptido C, 90 a 97% del producto liberado desde las células D es insulina. El resto es de manera predominante proinsulina. El péptido C se mide por radioinmunoanálisis y su concentración en sangre constituye un indicador de la función de linfocitos B en quienes reciben insulina exógena.

BIOTRANSFORMACIÓN DE LA INSULINA SECRETADA

ACTIVIDAD INSULÍNICA E INSULINIFORME EN LA SANGRE

El plasma contiene diversas sustancias con actividad parecida a la insulina, además de la insulina. La actividad que no suprimen los anticuerpos contra insulina se ha llamado **actividad similar a la insulina no eliminable** (**NSILA**). De esta actividad, gran parte (quizá toda) persiste después de la pancreatectomía, y proviene de los **factores de crecimiento similares a la insulina tipos I** (**IGF-I**) **y II** (**IGF-II**) (cap. 18). Tales factores son polipéptidos; de éstos, se encuentran cantidades pequeñas libres en el plasma (fracción de bajo peso molecular), pero concentraciones grandes están unidas a proteínas (fracción de peso molecular alto).

Cabría preguntar por qué la pancreatectomía causa diabetes mellitus si persiste la actividad similar a la insulina no eliminable en el plasma. Sin embargo, las actividades insuliniformes de IGF I e IGF II son débiles en comparación con las de la insulina, y tal vez desempeñen otras funciones específicas.

METABOLISMO

La vida media de la insulina en la circulación de seres humanos es de alrededor de 5 min. Se une a los receptores que le corresponden y parte de ella se internaliza. La destruyen proteasas en los endosomas formados por un proceso endocitótico.

EFECTOS DE LA INSULINA

Los efectos fisiológicos de esta hormona son complejos y de largo alcance; en aras de la sencillez, se les ha dividido en acciones rápida, intermedia y tardía, como se señala en el cuadro 24-1. La más conocida corresponde a su efecto hipoglucemiante, pero también causa efectos en el transporte de aminoácidos y electrólitos, en muchas enzimas y en el crecimiento. El efecto neto de la hormona es almacenar carbohidratos, proteínas y grasas. Por esa razón, se le ha denominado acertadamente “hormona de la abundancia”.

En el cuadro 24-2 se resumen las acciones de la insulina en tejido adiposo, músculos estriado y liso, miocardio e hígado.

CUADRO 24-1 Acciones principales de la insulina

Rápida (segundos)
Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina
Intermedia (min)
Estimulación de la síntesis de proteínas
Inhibición de la desintegración de proteínas
Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa
Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas
Tardías (horas)
Aumento en la concentración de mRNA para las enzimas lipógenas y de otro tipo

mRNA, ácido ribonucleico mensajero. Por cortesía de ID Golfine.

CUADRO 24-2 Efectos de la insulina en diversos tejidos

Tejido adiposo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de ácidos grasos
Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol
Mayor depósito de triglicéridos
Activación de la lipoproteína lipasa
Inhibición de la lipasa sensible a hormonas
Mayor captación de potasio
Músculo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de glucógeno
Incremento en la captación de aminoácidos
Mayor síntesis proteínica en los ribosomas
Mayor catabolismo de proteínas
Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos
Mayor captación de cetonas
Mayor captación de potasio
Hígado
Menor cetogénesis
Mayor síntesis de proteínas
Mayor síntesis de lípidos
Disminuye la producción de glucosa por disminución de la gluconeogénesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis
Generales
Mayor crecimiento celular

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

La glucosa entra a las células por **difusión facilitada** (cap. 1) o al intestino y los riñones por transporte activo secundario con sodio. En músculos, grasa y otros tejidos, la insulina estimula la entrada de glucosa a las células, al aumentar el número de transportadores de dicho carbohidrato en la membrana celular.

Los transportadores de glucosa (GLUT) que se encargan de la difusión facilitada del carbohidrato a través de las membranas celulares, son una familia de proteínas muy similares que "abarcan" 12 veces la membrana celular y que dentro de la célula muestran sus terminaciones amino y carboxilo. Difieren de los transportadores de glucosa dependientes de sodio, SGLT1 y SGLT2, y no muestran homología con ninguno de los dos, y ambos se encargan del transporte activo secundario de la glucosa en los intestinos (cap. 26) y en los túbulos renales (cap. 38), si bien los transportadores de glucosa dependientes de sodio también poseen 12 dominios transmembrana.

Se han identificado (cuadro 24-3) siete transportadores de glucosa, que han sido denominados transportador de glucosa 1 a 7 en orden de descubrimiento; contienen 492 a 524 residuos aminoácidos y su afinidad por la glucosa varía. Al parecer, cada transportador evolucionó para encargarse de tareas específicas. El transportador de glucosa 4 es el que corresponde a músculo y tejido adiposo y es estimulado por la insulina; dentro de vesículas en el citoplasma de células insulinosensibles, hay un conjunto de moléculas de transportador de glucosa 4; cuando se activan los receptores insulínicos de tales células, las vesículas se desplazan rápidamente a la membrana celular y se fusionan con ella y así se insertan los transportadores en dicha estructura (fig. 24-4). Al cesar la acción insulínica, hay endocitosis de las zonas de la membrana con los transportadores, y las vesículas están listas para la siguiente exposición a la insulina. La activación del receptor insulínico desencadena el movimiento de las vesículas a la membrana mencionada, al activar la fosfatidilinositol 3-cinasa (fig. 24-4), pero no se ha dilucidado cómo la activación desencadena el movimiento vesicular. Muchos de los otros transportadores de glucosa que no son sensibles a la insulina al parecer se expresan por un mecanismo constitucional en la membrana celular.

En los tejidos donde la insulina incrementa el número de transportadores de glucosa en las membranas celulares, otras hormonas regulan el grado de fosforilación de la glucosa dentro de las células. Las hormonas de crecimiento y del cortisol inhiben la fosforilación en algunos tejidos. En circunstancias normales, el transporte es tan rápido, que no constituye una fase cineticolimitante en el metabolismo de la glucosa, aunque lo es en las células B.

La insulina también intensifica la penetración de dicho carbohidrato en los hepatocitos, pero tal efecto no lo efectúa por incremento del número de transportadores de glucosa 4 en la membrana. En vez de ello, induce la acción de la glucocinasa, que aumenta la fosforilación de la glucosa, de modo que permanece en nivel pequeño la concentración intracelular de glucosa libre y ello facilita la penetración del carbohidrato en la célula.

Los tejidos sensibles a la insulina también contienen una población de vesículas con transportador de glucosa 4 que entran a la membrana celular en reacción al ejercicio, fenómeno que se genera, independientemente de la acción de la insulina y es la explicación de por qué el ejercicio disminuye la glucemia. La inserción de las vesículas en la membrana celular tal vez dependa de una cinasa activada por 5′-AMP.

PREPARACIONES DE INSULINA

La disminución máxima de la glucosa en plasma se produce 30 min después de la inyección intravenosa de insulina. Luego de la aplicación subcutánea, el descenso máximo sucede en un plazo de 2 a 3 h.

CUADRO 24-3 Transportadores de glucosa en mamíferos

	Función	K_m (mM)[a]	Sitios principales de expresión
Transporte activo secundario (cotransporte de Na^1-glucosa)			
SGLT 1	Absorción de glucosa	0.1-1.0	Intestino delgado, túbulos renales
SGLT 2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulos renales
Difusión facilitada			
GLUT 1	Captación basal de glucosa	1–2	Placenta, barrera hematoencefálica, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos
GLUT 2	Sensor de la glucosa por la célula B; salida desde células epiteliales intestinales y renales	12–20	Células B de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones
GLUT 3	Captación basal de glucosa	<1	Encéfalo, placenta, riñones y otros órganos
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina	5	Miocardio y músculo estriado, tejido adiposo y otros tejidos
GLUT 5	Transporte de fructosa	1-2	Yeyuno, semen
GLUT 6	Desconocido	—	Cerebro, vaso y leucocitos
GLUT 7	Transportador de glucosa 6-fosfato en el retículo endoplásmico	—	Hígado

[a] K_m es la concentración de glucosa en que llega a la mitad del máximo del transporte de dicho carbohidrato.

Con autorización de Sthephens JM, Pilch PF; The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucose transporter. Endocr Rev 1995;16:529.

SGLT, transportador de glucosa dependiente de sodio; GLUT, transportador de glucosa.

En el comercio, se dispone de diversas preparaciones de insulina; éstas comprenden insulinas que se han combinado en complejos con protamina y otros polipéptidos para hacer lenta la absorción y la desintegración, así como insulinas sintéticas en las cuales se han efectuado cambios en los residuos aminoácidos. En general, éstas se dividen en tres categorías: rápidas, de acción intermedia y de acción prolongada (24 a 36 h).

RELACIÓN CON EL POTASIO

La insulina causa la entrada de potasio en las células y como resultado disminuye la concentración extracelular de dicho ion. La infusión intravenosa de insulina en solución glucosada disminuye de manera significativa la concentración de potasio en plasma en sujetos normales, y es una medida muy eficaz para la disminución temporal de

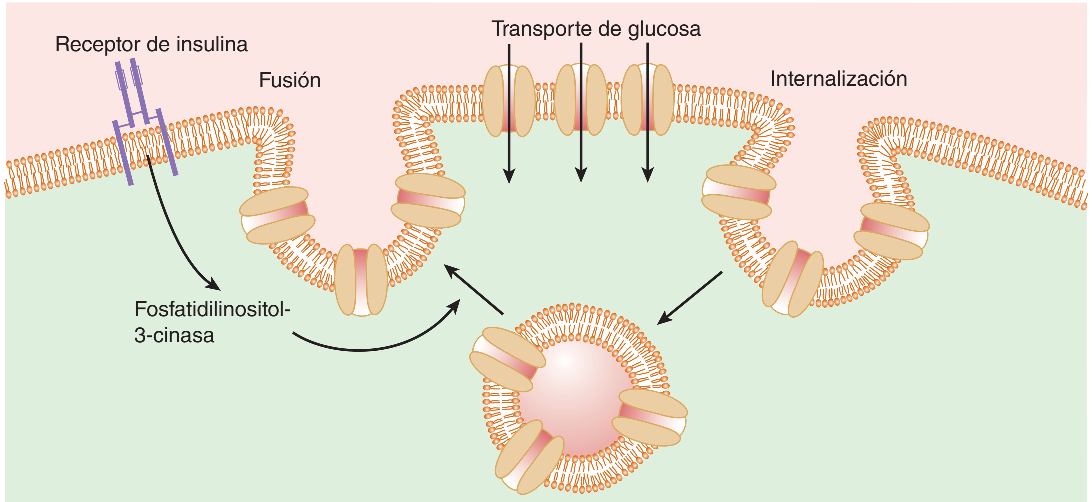


FIGURA 24-4 Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4 a través de los endosomas en tejidos sensibles a la insulina. La activación del receptor de insulina estimula la fosfatidilinositol 3-cinasa que acelera la translocación de los endosomas que contienen transportadores de glucosa 4 en la membrana celular. En esa situación, dichos transportadores median el transporte de glucosa al interior de la célula.

la hiperpotasemia en personas con insuficiencia renal. Cuando los enfermos con acidosis diabética se tratan con insulina, suele surgir **hipopotasemia**. No se ha explicado la migración intracelular del potasio. Sin embargo, la insulina intensifica la actividad de la ATPasa de sodio y de potasio en las membranas celulares, por acción de bombeo, penetra más potasio en las células.

OTRAS ACCIONES

El efecto hipoglucemiante de la insulina y otros más se resumen en sucesión cronológica en el cuadro 24-1 y, en el cuadro 24-2, se incluyen los efectos netos en varios tejidos. La acción en la glucógeno sintasa estimula el almacenamiento de dicho carbohidrato; los efectos en las enzimas glucolíticas hacen que el metabolismo de la glucosa llegue a la etapa de fragmentos con dos carbonos (cap. 1) y como consecuencia, se estimula la lipogénesis. La estimulación de la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos que entran a las células y la inhibición de la desintegración de las mismas activan el crecimiento.

El efecto anabólico de la insulina es auxiliado por la acción ahorradora de la proteína de los abastos intracelulares adecuados de glucosa. El retraso del crecimiento es un síntoma de diabetes en niños y la insulina estimula el crecimiento de ratas inmaduras a las que se extirpó la hipófisis, hasta alcanzar el mismo grado obtenido con la hormona de crecimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

RECEPTORES DE INSULINA

Éstos se encuentran en muchas células corporales, incluidas aquéllas donde dicha hormona no regula la captación de glucosa.

El receptor de insulina, con peso molecular de casi 340 000, es un tetrámero compuesto de dos subunidades α y dos de glucoproteína β **(fig. 24-5)**; todas ellas son sintetizadas en un solo ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para separarse por proteólisis y unirse entre sí por enlaces de disulfuro. El gen del receptor de insulina posee 22 exones y se encuentra en el cromosoma 19, en seres humanos. Las subunidades α se unen a la insulina y son extracelulares, en tanto las subunidades β se sitúan a todo lo ancho de la membrana. Las porciones intracelulares de las subunidades β tienen actividad de tirosina cinasa. Los dos tipos de subunidades están glucosilados y los residuos "azucarados" se extienden al interior del líquido intersticial.

La unión de la insulina activa la tirosina cinasa de las subunidades β y así se produce autofosforilación de dichas unidades a nivel de los residuos tirosínicos. La autofosforilación es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos; también activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilación de otras, de modo predominante los residuos serínico y treonínico. El sustrato del receptor insulínico 1 (IRS-1) media algunos de los efectos en los seres humanos, pero existen también otros sistemas efectores **(fig. 24-6)**. Por ejemplo, los ratones con bloqueo del gen del receptor de insulina muestran, desde la vida fetal, notable retraso del crecimiento, tienen anomalías del sistema nervioso central y de la piel, y al nacer mueren por insuficiencia respiratoria, en tanto después de bloqueo génico del sustrato del receptor insulínico 1, muestran sólo un retraso moderado del crecimiento en la vida fetal, viven y son resistentes a la insulina, pero por lo demás son casi normales.

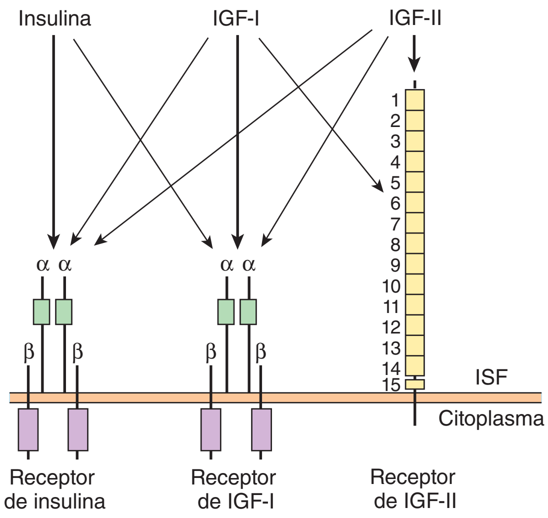


FIGURA 24-5 Receptores de insulina, del IGF-I e IGF-II. Cada hormona se une principalmente a su receptor, pero la insulina también se une al receptor de IGF-I, así como IGF-I y IGF-II se unen a los tres. Los recuadros violeta son dominios de tirosina cinasa intracelular. Se advierte la notable semejanza entre los receptores de insulina y de IGF-I; también se observan las 15 secuencias repetidas en la porción extracelular del receptor de IGF-II. ISF, líquido intersticial.

Los efectos anabólicos de la insulina en las proteínas que estimulan el crecimiento son mediados por la **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** y los datos obtenidos indican que en invertebrados, la vía en cuestión participa en el crecimiento de células nerviosas y la orientación de axones en el sistema visual.

Es interesante comparar el receptor de insulina con otros similares. Dicho receptor es muy semejante al destinado al IGF I, pero distinto del receptor del IGF II (fig. 24-5). Otros receptores de factores de crecimiento y los que corresponden a oncogenes, también son

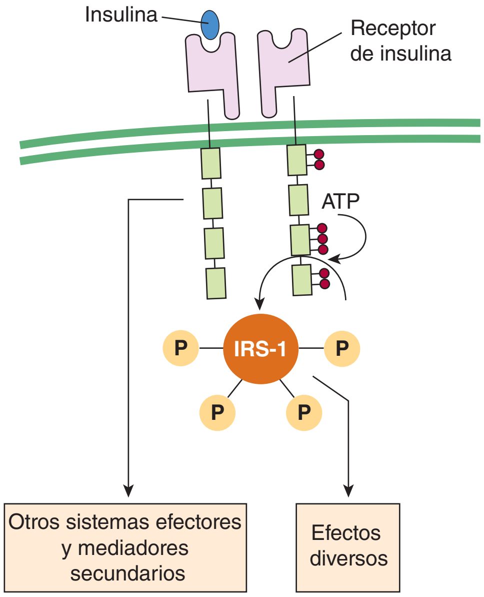


FIGURA 24-6 Respuestas intracelulares activadas por la unión de la insulina con su receptor. Las esferas rojas y las señaladas con P representan grupos fosfato. IRS-1, sustrato del receptor de insulina 1.

tirosina cinasas. Sin embargo, la composición de aminoácidos en estos receptores es muy diferente.

Cuando la insulina se une a sus receptores, se agregan en “parches” o zonas comunes y son llevadas al interior de la célula por endocitosis mediada por tales estructuras (receptores) (cap. 2). Al final, los complejos de insulina/receptor penetran a los lisosomas, donde los receptores son separados o reciclados. La vida media del receptor de insulina es de casi 7 h, en promedio.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA

Los efectos fisiológicos de largo alcance de la insulina, se muestran en particular al ejemplificar las consecuencias externas y graves de la deficiencia de dicha hormona (Recuadro clínico 24-1). En seres humanos, la deficiencia de insulina es un cuadro patológico frecuente. En animales, quizá sea originado por la pancreatectomía; por uso de aloxano, o por otras toxinas que en dosis apropiadas destruyen de modo selectivo las células B de los islotes pancreáticos; por utilización de fármacos que inhiben la secreción de insulina y por administración de anticuerpos contra dicha hormona. Se sabe de especies de ratones, ratas, cricetos, cobayos, cerdos enanos y monos que muestran gran incidencia de diabetes mellitus espontánea.

TOLERANCIA A LA GLUCOSA

En la diabetes, la glucosa se acumula en la corriente sanguínea, en especial después de las comidas. Si se proporciona una carga de glucosa a un diabético, la hiperglucemia se intensifica y retorna al nivel basal con mayor lentitud en comparación con personas normales. La respuesta a una dosis estándar de glucosa en una prueba oral, la **prueba de tolerancia a la glucosa oral**, se utiliza en el diagnóstico clínico de la diabetes (fig. 24-7).

La disminución de la tolerancia a la glucosa en la diabetes, depende en parte de la menor entrada de ésta en las células (**menor utilización periférica**). En ausencia de insulina, se reduce la entrada de glucosa en los músculos estriado y liso, miocardio y en otros tejidos (fig. 24-8). También disminuye la captación de glucosa en el hígado, pero tal efecto es indirecto. No se modifica la absorción de la glucosa en los intestinos, ni su resorción desde la orina por parte de las células de los túbulos proximales de los riñones. También es normal la captación de dicho carbohidrato en gran parte del cerebro y en los eritrocitos.

La segunda causa de hiperglucemia en la diabetes y la más importante es la afección y la disminución de la función glucostática por parte del hígado (cap. 28). Este último capta glucosa de la corriente sanguínea y la almacena en la forma de glucógeno, pero contiene también glucosa 6-fosfatasa, razón por la cual “descarga” glucosa en la sangre. La insulina facilita la síntesis de glucogeno e inhibe la producción de glucosa por la glándula. Si hay hiperglucemia, aumenta normalmente la secreción de insulina y disminuye la glucogénesis hepática; dicha respuesta no aparece en las diabetes tipo 1 (no hay insulina) ni tipo 2 (los tejidos son resistentes a la hormona). El glucagon contribuye a la hiperglucemia porque estimula la gluconeogénesis. La producción de glucosa hepática tal vez sea

RECUADRO CLÍNICO 24-1

Diabetes mellitus

La enorme diversidad de anomalías causadas por la deficiencia de insulina ha recibido el nombre de **diabetes mellitus**. Los médicos griegos y romanos utilizaron el término de “diabetes” para referirse a cuadros clínicos en que el signo cardinal era un gran volumen de orina y diferenciaron dos tipos: la “mellitus” en que la orina tenía sabor dulzón y la “insípida” en que la orina no tenía sabor. Hoy en día, el término “diabetes insípida” se reserva para entidades clínicas donde existe deficiencia de la producción o de la acción de la vasopresina (cap. 38) y el término original, “diabetes”, suele usarse para nombrar la variedad mellitus.

La causa de la enfermedad clínica siempre es una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos. La **diabetes tipo 1** o **insulinodependiente** (**IDDM**), es consecuencia de la deficiencia de dicha hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B de los islotes pancreáticos; comprende 3 a 5% de todos los casos y por lo general, surge por primera vez en la niñez. La **diabetes tipo 2** o **no insulinoindependiente** (**NIDDM**), se caracteriza por la disregulación de la liberación de insulina por parte de las células B, junto con resistencia a dicha hormona en tejidos periféricos, como el músculo estriado, el cerebro y el hígado. Desde el punto de vista histórico la diabetes tipo 2 se presentaba en personas con sobrepeso u obesas, aunque en la actualidad se diagnostica cada vez más en niños, conforme aumenta la frecuencia de la obesidad en ellos.

La diabetes se caracteriza por poliuria (expulsión de gran volumen de orina); polidipsia (ingestión de cantidades excesivas de líquidos), adelgazamiento corporal a pesar de la polifagia (mayor apetito), hiperglucemia, glucosuria, cetosis, acidosis y coma. Se advierten extensas alteraciones bioquímicas, pero las anomalías fundamentales de gran parte de ellas pueden provenir como: 1) menor entrada de glucosa en varios tejidos “periféricos”, y 2) mayor liberación de glucosa en la circulación sanguínea, por parte del hígado. Por esa razón, se advierte un exceso de glucosa extracelular y en el interior de muchas células, deficiencia de dicho carbohidrato, situación que algunos llaman “inanición en medio de la abundancia”. Asimismo, disminuye el ingreso de aminoácidos en el músculo y aumenta la lipólisis.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En la diabetes tipo 1 las bases del tratamiento incluyen administrar insulina exógena, y sus dosis se ajustarán con gran cuidado con arreglo a la ingestión de glucosa en los alimentos. En la diabetes tipo 2 las modificaciones en el estilo de vida como las que se hacen en la alimentación o intensificación del ejercicio a menudo retrasan los síntomas en los comienzos de la enfermedad, aunque es difícil conservarlos. Los medicamentos sensibilizantes a la insulina representan fármacos de segunda linea (cap. 16).

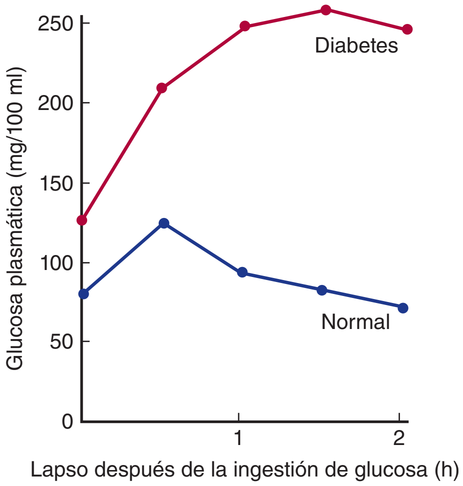


FIGURA 24-7 Prueba de tolerancia a la glucosa oral. Se proporcionan al paciente 75 g de glucosa en 300 ml de agua. En sujetos normales, la concentración de glucosa en plasma de sangre venosa, con la persona en ayuno, es menor de 115 mg/100 ml; la cifra a las 2 h es menor de 140 mg/100 ml y ninguna cantidad debe rebasar los 200 mg/100 ml. Se diagnostica la diabetes mellitus si cualquier cifra a las 2 h u otras sobrepasan los 200 mg/100 ml. Se realiza el diagnóstico de menor tolerancia a la glucosa si las concentraciones exceden los límites superiores de lo normal, pero están por debajo de los valores que confirman el diagnóstico de diabetes.

estimulada por catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento (p. ej., durante una respuesta al estrés).

EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia, por sí misma, puede causar síntomas que son consecuencia de la hiperosmolalidad de la sangre. Además, surge glucosuria porque se ha rebasado la capacidad de los riñones para resorber glucosa. La excreción de las moléculas de glucosa osmóticamente activas se acompaña de pérdida de grandes cantidades de agua (diuresis osmótica; cap. 38). La deshidratación resultante activa los mecanismos que regulan el ingreso de agua y esto origina polidipsia. Por la orina se pierden cantidades importantes de sodio y potasio. En cada gramo de glucosa excretada, el organismo pierde 4.1 kcal. Aumentar la ingestión calórica para satisfacer dicha pérdida hace que aumente todavía más la glucemia y agrava la glucosuria, de tal modo que son inevitables la movilización de las reservas endógenas de proteínas y grasas, así como la reducción de peso.

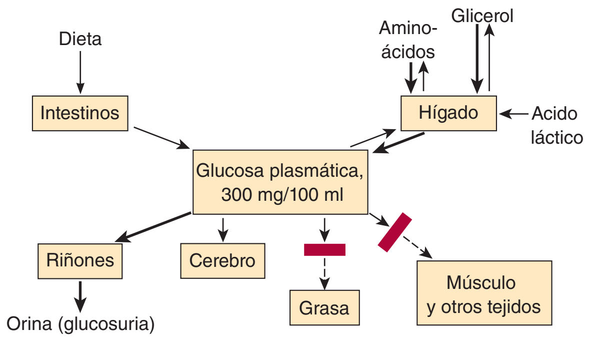


FIGURA 24-8 Trastornos de la homeostasis de la glucosa plasmática en la deficiencia de insulina. Las flechas gruesas indican reacciones que se intensifican; los rectángulos a través de las flechas señalan las que muestran bloqueo.

Cuando hay incrementos ocasionales de la glucemia, con el paso del tiempo, hay glicación no enzimática de cantidades pequeñas de hemoglobina A y se forma **HbA$_{1c}$** (cap. 31). El control cuidadoso de la diabetes con insulina disminuye la cantidad formada de dicho compuesto y, por ello, la concentración de HbA$_{1c}$ es medida como un índice integrado del control de la diabetes por un lapso de cuatro a seis semanas antes de dicha medición.

En los párrafos siguientes se expone la importancia de la hiperglucemia crónica en la aparición de complicaciones a largo plazo de la diabetes.

EFECTOS DE LA DEFICIENCIA INTRACELULAR DE GLUCOSA

En la diabetes, la abundancia de glucosa fuera de las células contrasta con el déficit en el interior de ellas. La catabolia de la glucosa normalmente constituye una fuente principal de energía para todos los fenómenos celulares y, en la diabetes, las necesidades mencionadas se pueden satisfacer sólo si se recurre a la reserva de proteínas y grasas. Se activan mecanismos que intensifican grandemente la catabolia de estas dos últimas, y una de las consecuencias de la mayor desintegración de ellas es la cetosis.

La utilización deficiente de glucosa y el hecho de que las células del hipotálamo que regulan la saciedad no capten de manera adecuada las deficiencias hormonales (insulina, leptina, colecistocinina [CCK]), constituyen las causas probables de la hiperfagia en la enfermedad. No se inhibe el área del hipotálamo que controla el consumo de alimentos; por ello, no se "percibe" la saciedad y el sujeto aumenta la cantidad de alimentos que come.

La depleción de glucógeno es una consecuencia frecuente del déficit de glucosa intracelular y también aminora el contenido de glucógeno hepático y del músculo estriado en animales diabéticos.

CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

En la diabetes, aumenta la catabolia de aminoácidos hasta su transformación en dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O). Además, en el hígado, se transforman cantidades mayores de aminoácidos en glucosa. La intensificación de la gluconeogénesis tiene muchas causas: el glucagon la estimula y casi siempre en la diabetes hay hiperglucagonemia. Los glucocorticoides suprarrenales también contribuyen al incremento de la gluconeogénesis, cuando éstos se elevan en el diabético muy grave. El aporte de aminoácidos se incrementa para que haya gluconeogénesis, porque al no haber insulina, surge menor síntesis de proteínas en los músculos y con ello aumentan las concentraciones de aminoácidos en la sangre. La alanina, en particular, es transformada fácilmente en glucosa. Además, aumenta la actividad de las enzimas que catalizan la conversión de piruvato y otros fragmentos metabólicos de dos carbonos; éstas incluyen la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, que facilita la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (cap. 1). También abarcan la fructosa 1,6-difosfatasa, que cataliza la transformación del difosfato de fructosa en 6-fosfato de fructosa, y la glucosa 6-fosfatasa, la cual controla la entrada de glucosa en la circulación, desde el hígado. El incremento del valor de acetil-CoA hace que se incremente la actividad de la piruvato carboxilasa y la deficiencia de insulina eleva el aporte de acetil-CoA por la disminución de la lipogénesis. La piruvato carboxilasa cataliza la conversión de piruvato en oxaloacetato (fig. 1-22).

En la diabetes, el efecto neto de la aceleración de la conversión de proteínas en dióxido de carbono, agua y glucosa, además de la disminución de la síntesis de dichas sustancias, culmina en su depleción y, con ello, surge la consunción muscular. La depleción proteínica de cualquier causa se acompaña de menor "resistencia" a las infecciones.

METABOLISMO DE LAS GRASAS EN LA DIABETES

Las principales anomalías del metabolismo de las grasas en la diabetes es la aceleración de la catabolia de lípidos, con mayor formación de cuerpos cetónicos y menor síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos. Las manifestaciones de los trastornos del metabolismo de lípidos son tan notables que la diabetes podría calificarse como una enfermedad que es más bien una "metabolicopatía de lípidos, que una de carbohidratos".

De la carga de glucosa ingerida, la mitad es "quemada" normalmente hasta las formas de dióxido de carbono y agua; 5% es convertido en glucógeno y, 30 a 40%, a grasas que se almacenan en los depósitos. En la diabetes, menos de 5% de la glucosa ingerida es transformada en grasas, a pesar de la reducción de la cantidad transformada en dióxido de carbono y agua, y no hay cambios en la cifra convertida en glucógeno. Por tal razón, la glucosa se acumula en la sangre y es expulsada en la orina.

En el capítulo 1, se expone la participación de las lipasas de lipoproteína y la lipasa sensible a hormona en la regulación del metabolismo de la grasa almacenada. En la diabetes, disminuye la conversión de la glucosa en ácidos grasos en sus depósitos, ante la deficiencia intracelular de dicho carbohidrato. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a hormona en el tejido adiposo y, al faltar dicha hormona, aumenta a más del doble la concentración plasmática de **ácidos grasos libres** (acidos grasos no esterificados (NEFA), ácidos grasos insaturados [UFA], ácidos grasos libres [FFA]). El aumento del nivel de glucagon también contribuye a la movilización de ácidos grasos libres. De ese modo, el valor de dichos ácidos grasos libres muestra correspondencia con el de la glucemia en la diabetes y, en algunas modalidades, constituye un mejor indicador de la gravedad de la enfermedad. En el hígado y otros tejidos, los ácidos grasos son metabolizados hasta la forma de acetil-CoA. Parte de esta última sustancia se metaboliza junto con los residuos aminoácidos para generar dióxido de carbono y agua en el ciclo del ácido cítrico. Sin embargo, el aporte rebasa la capacidad de los tejidos para catabolizar la acetil-CoA.

Además del incremento mencionado en la gluconeogénesis y la llegada de grandes cantidades de glucosa a la circulación, hay deficiencia extraordinaria en la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA y, como consecuencia, también disminuye la concentración de ácidos grasos; lo anterior proviene de una deficiencia de la acetil-CoA carboxilasa, enzima que cataliza la conversión mencionada. El exceso de acetil-CoA es transformado en cuerpos cetónicos **(Recuadro clínico 24-2)**.

En la diabetes no controlada, aumentan la concentración plasmática de triglicéridos, quilomicrones y de los ácidos grasos libres, y el plasma suele ser lipémico. El aumento en la cantidad de los constituyentes mencionados proviene más bien de la menor "extracción" de triglicéridos de los depósitos de grasa. A la menor extracción contribuye también la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa.

RECUADRO CLÍNICO 24-2

Cetosis

Cuando surge una cantidad excesiva de acetil-CoA en el organismo, parte de ella es transformada en acetoacetil-CoA y después en el hígado, a la forma de acetoacetato; este último y sus derivados, acetona e hidroxibutirato β, llegan a la circulación en gran cantidad (cap. 1).

Los cuerpos cetónicos circulantes mencionados constituyen una fuente importante de energía en el ayuno. La mitad del metabolismo en perros normales sometidos a ayuno, según expertos, proviene del metabolismo de las cetonas. La utilización de cetonas en los diabéticos también es importante; se ha calculado que la velocidad máxima con la cual se metaboliza la grasa sin que surja cetosis significativa es de 2.5 g/kg de peso corporal al día en diabéticos. En la diabetes no tratada, la producción excede la cifra mencionada y los cuerpos cetónicos se acumulan en la corriente sanguínea.

ACIDOSIS

Como se señaló en el capítulo 1, el acetoacetato y el hidroxibutirato β son los aniones de dos ácidos muy poderosos, el acetoacético e hidroxibutírico β. Los iones hidrógeno de tales ácidos están amortiguados y la habilidad de amortiguamiento pronto es rebasada si aumenta su producción. La acidosis resultante estimula la respiración, la cual es rápida y profunda, descrita por Kussmaul como "sed de aire" y, por ello, se le ha dado su nombre (**respiración de Kussmaul**). La orina se torna ácida. Sin embargo, cuando se excede la capacidad de los riñones para reponer los cationes plasmáticos que acompañan a los aniones orgánicos, por H^+ y $NH4^+$, se pierden por la orina sodio y potasio. Las pérdidas de electrólitos y agua ocasionan deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Por último, la acidosis y la deshidratación deprimen el estado de conciencia al grado de poder llegar al coma. La acidosis diabética es una urgencia médica. Hoy en día, es posible controlar con antibióticos las infecciones que complicaban dicha enfermedad, y la acidosis es hoy la causa más frecuente de fallecimiento temprano en la diabetes clínica.

En la acidosis profunda, hay depleción extraordinaria del sodio corporal total y cuando las pérdidas de éste rebasan las de agua, quizás aparezca hiponatremia. Asimismo, la cantidad total de potasio corporal es pequeña, pero la potasemia casi siempre es normal, en parte porque disminuye el volumen del líquido extracelular (ECF) y en parte porque el potasio pasa de las células a dicho líquido cuando en éste se encuentra elevada la concentración de iones hidrógeno. Otro factor que tiende a conservar la potasemia es la ausencia de penetración intracelular del potasio, inducida por insulina.

COMA

El coma en la diabetes puede provenir de acidosis y deshidratación. Sin embargo, la hiperglucemia quizá sea tan alta que independientemente del pH plasmático, la hiperosmolaridad del plasma origina estado de inconsciencia (**coma hiperosmolar**). La acumulación de lactato en la sangre (**acidosis láctica**) también complica a veces la cetoacidosis diabética si los tejidos se tornan hipóxicos, y la acidosis láctica por sí misma puede ocasionar coma. En casi 1% de los niños con cetoacidosis, aparece edema cerebral, que puede culminar en coma. No se ha identificado su causa, pero es una complicación grave y su índice de mortalidad es de casi 25%.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

En la diabetes, la concentración plasmática de colesterol suele aumentar y esto tiene una participación importante en el desarrollo acelerado de una vasculopatía ateroesclerótica que constituye una complicación importante a largo plazo de la diabetes en seres humanos. La hipercolesterolemia proviene del incremento de la concentración plasmática de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteína de baja densidad (LDL) (cap. 1). Todo lo anterior a su vez quizá dependa de la mayor producción de VLDL en el hígado o de una menor extracción de lipoproteína de muy baja densidad y de lipoproteína de baja densidad de la circulación.

RESUMEN

Conviene hacer un resumen, dadas las complejidades de las anomalías metabólicas en la diabetes. Uno de los signos primordiales de la deficiencia de insulina (fig. 24-9) es la menor entrada de glucosa en muchos tejidos (decremento de la utilización periférica); también aumenta la liberación neta de glucosa desde el hígado (mayor producción) y ello se debe en parte al exceso de glucagon. La hiperglucemia resultante ocasiona glucosuria y diuresis osmótica que origina deshidratación; esta última causa polidipsia. En el caso de deficiencia de glucosa intracelular, se estimula el apetito, se sintetiza glucosa a partir de proteínas (gluconeogénesis) y los aportes de energía se conservan gracias al metabolismo de proteínas y grasas. El resultado de lo anterior es pérdida de peso, deficiencia debilitante de proteínas e inanición.

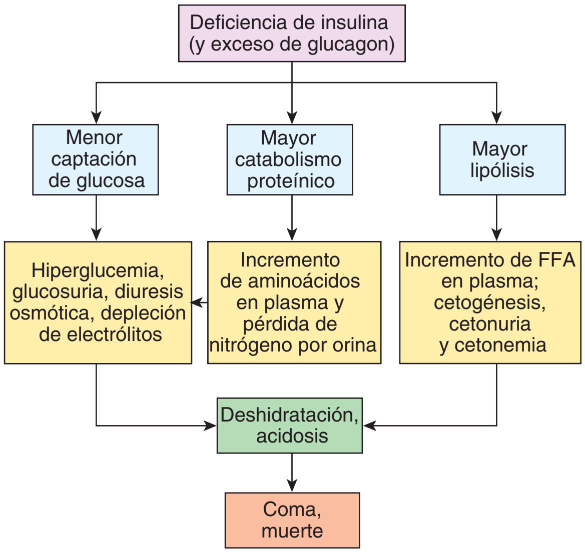

Deficiencia de insulina (y exceso de glucagon)
Menor captación de glucosa
Mayor catabolismo proteínico
Mayor lipólisis
Hiperglucemia, glucosuria, diuresis osmótica, depleción de electrólitos
Incremento de aminoácidos en plasma y pérdida de nitrógeno por orina
Incremento de FFA en plasma; cetogénesis, cetonuria y cetonemia
Deshidratación, acidosis
Coma, muerte

FIGURA 24-9 Efectos de la deficiencia de insulina. FFA, ácidos grasos libres. (Por cortesía de RJ Havel.)

El catabolismo de grasas se eleva y todo el organismo queda "inundado" de triglicéridos y ácidos grasos libres. La síntesis de grasas se inhibe y las vías catabólicas "sobrecargadas" no pueden metabolizar el exceso de acetil-CoA; en el hígado, esta última sustancia es convertida en cuerpos cetónicos. De éstos, dos son ácidos orgánicos y, conforme se acumulan las cetonas, aparece acidosis metabólica. Al cuadro anterior se agrega la depleción de sodio y potasio, porque los dos cationes plasmáticos son excretados con los aniones orgánicos, los cuales no son reemplazados por H^+ ni NH_4^+, secretados por los riñones. Por último, en el animal o el ser humano con acidosis, hipovolemia, hipotensión y depleción, surge coma por los efectos tóxicos de la acidosis, la deshidratación y la hiperosmolaridad en el sistema nervioso y si no se inicia tratamiento, ambos fallecerán.

Todas las anomalías señaladas son corregidas con la utilización de insulina. El tratamiento de urgencia de la acidosis también abarca el uso de sustancias alcalinas para combatirla y el suministro de soluciones parenterales con sodio y potasio a fin de restituir las reservas del organismo, pero sólo la insulina elimina los trastornos fundamentales de un modo que logra el retorno al estado normal.

EXCESO DE INSULINA

SÍNTOMAS

Todas las consecuencias sabidas del exceso de insulina son manifestaciones directas o indirectas de los efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso. Salvo las personas que han ayunado durante algún tiempo, la glucosa es el único "energético" utilizado en cantidades apreciables por el cerebro. Son muy pequeñas las reservas de carbohidratos en el tejido nervioso y, para la función normal de éste, es indispensable el aporte ininterrumpido de glucosa. Al disminuir la glucemia, los primeros síntomas son palpitaciones, sudación y nerviosismo, por las descargas del sistema autónomo. Todo ello surge cuando las concentraciones de glucemia son un poco menores comparadas con aquéllas en que comienza la activación del sistema mencionado, porque el límite umbral para que aparezcan los síntomas es levemente por arriba del umbral para la activación inicial.

Con cifras menores de glucosa plasmática, comienzan a aparecer los **síntomas neuroglucopénicos**; éstos comprenden hambre, confusión y otras anomalías psíquicas. Con valores de glucemia incluso menores, se observan letargo, coma, crisis convulsivas y, al final, muerte. Sin duda alguna, cuando comienzan los síntomas de hipoglucemia, es obligatorio el tratamiento inmediato con glucosa o bebidas que la contengan, como el jugo de naranja. La respuesta usual es la desaparición impresionante de los síntomas, pero las alteraciones varían desde la "torpeza" psíquica hasta el coma, las cuales pueden persistir si la hipoglucemia fue intensa o perduró por un largo tiempo.

MECANISMOS COMPENSADORES

Una compensación importante de la hipoglucemia es la interrupción de la secreción de la insulina endógena; tal fenómeno se completa cuando la glucemia se acerca a 80 mg/100 ml (fig. 24-10). Además, la hipoglucemia hace que aumente la secreción de cuatro hormonas contrarreguladoras (como mínimo): glucagon, adrenalina, hormona de crecimiento (somatostatina) y cortisol. La reacción

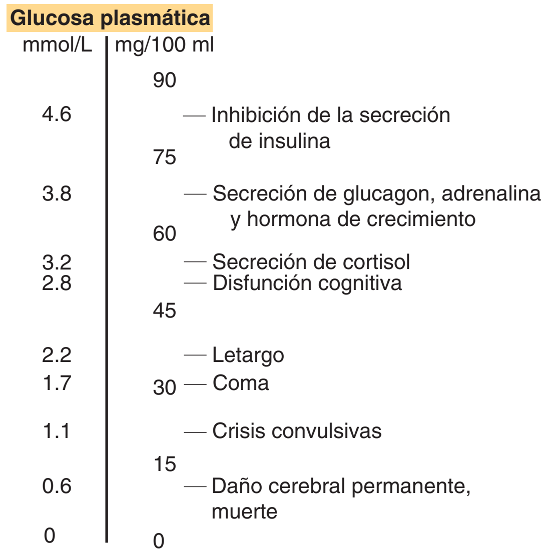


FIGURA 24-10 Concentraciones de glucosa plasmática en las cuales aparecen efectos de la hipoglucemia.

adrenalínica disminuye durante el sueño. El glucagon y la adrenalina intensifican la producción de glucosa en el hígado al incrementar la glucogenólisis. La hormona de crecimiento reduce la utilización de glucosa en diversos tejidos periféricos y el cortisol tiene una acción similar. Los elementos decisivos para la contrarregulación al parecer son la adrenalina y el glucagon; si aumenta la concentración de ambos en el plasma, se invierte el decremento del valor de la glucosa plasmática, pero si ambos no se elevan, lo único que surge es un pequeño aumento compensador (si es que lo hay) en la glucemia. Las acciones de otras hormonas son complementarias.

Es importante destacar que la descarga del sistema autónomo y la liberación de hormonas contrarreguladoras surge normalmente con una concentración plasmática mayor de glucosa, que las deficiencias de la esfera psíquica y otros cambios más graves del sistema nervioso central (fig. 24-10). En el caso de diabéticos que reciben insulina, las manifestaciones causadas por la descarga del sistema autónomo son los signos premonitorios para emprender la reposición de glucosa. Sin embargo, en el caso de personas con diabetes prolongada, la cual ha sido regulada de manera minuciosa, los síntomas del sistema mencionado tal vez no aparezcan, y quizá constituya un problema de alguna magnitud lo que se ha llamado **falta de percepción de la hipoglucemia**.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La concentración normal de insulina medida mediante radioinmunoanálisis, en el plasma venoso periférico del ser humano normal en ayuno es de 0 a 70 μU/ml (0 a 502 pmol/L). La cantidad de insulina secretada en el estado basal se acerca a 1 U/h, con un incremento cinco a 10 veces mayor en la fase posprandial (después de la ingestión de alimentos). Por consiguiente, la cantidad promedio que una persona normal secreta al día es de casi 40 U (287 nmol).

En el cuadro 24-4 se señalan los factores que estimulan y los que inhiben la secreción de insulina.

CUADRO 24-4 Factores que afectan la secreción de insulina

Estimuladores	Inhibidores
Glucosa	Somatostatina
Manosa	2-Desoxiglucosa
Aminoácidos (leucina, arginina y otros)	Manoheptulosa
Hormonas intestinales (GIP, GLP-1 [7-36], gastrina, secretina, colecistocinina; ¿otras?)	Estimulantes adrenérgicos α, (noradrenalina, adrenalina)
Cetoácidos β	Antagonistas adrenérgicos β (propranolol)
Acetilcolina	
Glucagon	Galanina
AMP cíclico y diversas sustancias que lo generan	Diazóxido
	Diuréticos tiazídicos
Estimulantes adrenérgicos β	Depleción de potasio
Teofilina	Fenilhidantoína
Sulfonilureas	Aloxano
	Inhibidores de microtúbulos
	Insulina

GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido similar al glucagon.

EFECTOS DE LA GLUCEMIA

Desde hace años, se ha sabido que la glucosa actúa de modo directo en las células B del páncreas para intensificar la secreción de insulina. La respuesta a dicho carbohidrato es bifásica; surge un incremento rápido pero breve en la secreción, al cual sigue otro aumento duradero aunque mucho más lento.

La glucosa penetra las células B por medio de transportadores de glucosa 2 y es fosforilada por la glucocinasa para ser metabolizada hasta la forma de piruvato en el citoplasma (fig. 24-11). El piruvato entra en la mitocondria y es metabolizado hasta generar dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido cítrico, con la formación de trifosfato de adenosina (ATP) por medio de fosforilación oxidativa. El ATP se incorpora al citoplasma, donde inhibe los conductos de potasio sensibles a dicho trifosfato y de este modo, reducir la salida de dicho ion; ello despolariza la célula B, con entrada de calcio por los conductos del mismo, regulados por voltaje. La entrada de calcio ocasiona exocitosis de liberación rápida de gránulos secretores que contienen insulina y así ocurre la espiga inicial en la secreción de la hormona. El metabolismo del piruvato a través del ciclo del ácido cítrico también eleva la concentración intracelular de glutamato; éste, al parecer, actúa en un segundo conjunto de gránulos secretores y los "compromete" a asumir la forma liberable. La acción del glutamato quizá sea la disminución del pH en los gránulos mencionados, fase necesaria para su maduración. En tal situación, la descarga de dichos gránulos ocasiona la segunda fase duradera de la respuesta insulínica a la glucosa. De ese modo, el glutamato al parecer actúa como un segundo mensajero intracelular que "condiciona" los gránulos secretores para la secreción.

El control retroalimentario que ejerce la glucosa plasmática en la secreción de insulina opera con extraordinaria precisión, de modo que la glucemia y la insulinemia se corresponden con una exactitud notable.

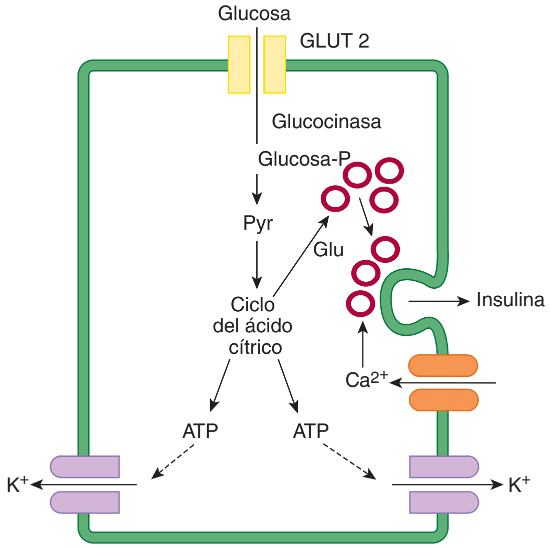


FIGURA 24-11 **Secreción de insulina.** La glucosa entra a las células B por medio de transportadores de glucosa 2; es fosforilada y metabolizada hasta la obtención de piruvato (Pyr) en el citoplasma. El piruvato ingresa a la mitocondria y es metabolizado por medio del ciclo de ácido cítrico. El trifosfato de adenosina (ATP) formado por la fosforilación oxidativa inhibe los conductos de potasio sensibles a ATP y aminora la salida del ion; tal estado despolariza la célula B y aumenta la entrada del ion calcio, y éste estimula la liberación de insulina por exocitosis. También se forma glutamato (Glu) y éste "condiciona" los gránulos secretores y los prepara para la exocitosis.

DERIVADOS DE PROTEÍNAS Y GRASAS

La insulina estimula la incorporación de aminoácidos en las proteínas y tiene un efecto adverso en el catabolismo de grasas que genera los cetoácidos β. Por esa razón, no sorprende que la arginina, la leucina y otros aminoácidos estimulen la secreción de insulina, al igual que hacen los cetoácidos β, como el acetoacetato. A semejanza de la glucosa, los compuestos mencionados generan ATP cuando son metabolizados, situación que cierra los conductos de potasio sensibles al trifosfato de adenosina en las células B. Además, la L-arginina es la precursora del óxido nítrico y este último estimula la secreción de insulina.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

La tolbutamida y otros derivados sulfonilureicos, como la acetohexamida, tolazamida, glipizida y gliburida, son hipoglucemiantes que muestran actividad después de ingerirse y disminuyen las concentraciones sanguíneas de glucosa al intensificar la secreción de insulina. Actúan sólo en personas que aún tienen algunas células B, y son ineficaces después de extirpación del páncreas o en la diabetes tipo 1. Se fijan a los conductos de potasio inhibidos por ATP en las membranas de células B e impiden la actividad de dichos conductos, con lo cual se despolarizan las membranas de las células mencionadas y aumenta la entrada de calcio; por tal razón, se incrementa la liberación de insulina, independientemente del aumento en la glucosa plasmática.

En el cuadro clínico de la **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia**, se eleva la concentración de insulina plasmática, a pesar de la hipoglucemia. El trastorno es causado por mutaciones de los genes de varias enzimas en las células B, que disminuyen la salida de potasio a través de conductos de potasio sensibles a ATP. El tratamiento comprende la utilización de diazóxido, fármaco que intensifica la actividad de los conductos de potasio o, en casos más graves, pancreatectomía subtotal. La metformina, una biguanida, es un hipoglucemiante oral que actúa incluso en ausencia de insulina. Su mecanismo de acción corresponde sobre todo al decremento de la gluconeogénesis y, con ello, la disminución en la producción de glucosa en el hígado. A veces se le combina con una sulfonilurea para tratar la diabetes tipo 2. El fármaco puede causar acidosis láctica, pero su incidencia casi siempre es baja.

La troglitazona y las **tiazolidinedionas** similares también se usan para tratar la diabetes porque incrementan el biodestino periférico de la glucosa, mediado por insulina y, con ello, reduce la resistencia a esta hormona. Tales compuestos se unen al receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma (PPARγ) y, a su vez, lo activan en el núcleo celular. La activación de este receptor, miembro de la superfamilia de factores de transcripción nuclear sensible a hormonas, tiene la propiedad particular de normalizar diversas funciones metabólicas.

SECRECIÓN DE MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO E INSULINA

Los estímulos que incrementan los valores de cAMP en las células B intensifican la secreción de insulina e incluyen los agonistas adrenérgicos β, el glucagon y los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la teofilina.

Las catecolaminas tienen un efecto doble en la secreción de insulina: inhiben la secreción de la hormona a través de receptores adrenérgicos α_2 y estimulan la secreción insulínica por medio de los receptores adrenérgicos β. La inhibición suele ser el efecto neto de la adrenalina y la noradrenalina. Sin embargo, si se introducen mediante infusión intravenosa dichas catecolaminas después de proporcionar fármacos antagonistas adrenérgicos α, la inhibición se transforma en estimulación.

EFECTO EN LOS NERVIOS DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Las ramas del nervio neumogástrico derecho se distribuyen en los islotes pancreáticos y la activación de esa vía parasimpática hace que aumente la secreción de insulina, por intervención de los receptores M_4 (cuadro 7-2). La atropina bloquea la respuesta mencionada y la acetilcolina estimula la secreción de insulina. La acetilcolina, igual a lo que ocurre con la glucosa, actúa al incrementar la concentración de calcio citoplásmico, pero la acetilcolina activa la fosfolipasa C, de modo que el IP_3 liberado a su vez descarga el calcio desde el retículo endoplásmico.

La estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas inhiben la secreción de insulina; tal inhibición es producida por la noradrenalina liberada que actúa en los receptores adrenérgicos α_2. Sin embargo, si se bloquean estos receptores, la estimulación de los nervios simpáticos hace que aumente la secreción de insulina, mediada por los receptores adrenérgicos β_2. La galanina, un polipéptido, se identifica en algunos de los nervios del sistema autónomo que se distribuyen en los islotes, y la sustancia comentada inhibe la secreción de insulina al activar los conductos de potasio que son bloqueados por ATP. Por lo expuesto, a pesar de que el páncreas desnervado reacciona a la glucosa, la inervación autonómica de dicha glándula participa en la regulación global de la secreción de insulina (Recuadro clínico 24-3).

HORMONAS INTESTINALES

La administración oral de glucosa causa un efecto mayor de estimulación de la insulina, que después de aplicarla por vía intravenosa, y los aminoácidos por vía oral también inducen una respuesta insulínica mayor que la originada por vía intravenosa. Las observaciones anteriores permitieron explorar la posibilidad de que una sustancia secretada por la mucosa gastrointestinal estimulara la secreción de insulina. El glucagon, los derivados del mismo, la secretina, la colecistocinina (CCK), la gastrina y el péptido inhibidor gástrico (GIP) tienen dicha acción (cap. 25), y la colecistocinina potencia los efectos estimulantes de la insulina, propios de los aminoácidos. Sin embargo, el péptido inhibidor gástrico constituye el único de los péptidos mencionados que causa estimulación cuando se proporciona en dosis que refleja los valores del péptido inhibidor gástrico sanguíneo, producidos por una carga de glucosa ingerida.

En fechas recientes, se ha prestado atención al polipéptido similar al glucagon 1 (7-36) (GLP-1[7-36]), como factor intestinal adicional que estimula la secreción de insulina; dicho polipéptido es un producto del preproglucagon. Las células B poseen receptores de polipéptido similar al glucagon 1 (7-36) y también los del péptido inhibidor gástrico; de éstos, el primero corresponde a una hormona insulinotrópica más potente que el péptido inhibidor gástrico. Este último y el polipéptido glucagonoide 1 (7-36) al parecer actúan al incrementar la entrada de calcio por los conductos de dicho ion regulados por voltaje.

En párrafos ulteriores se expone la participación posible de la somatostatina pancreática y el glucagon en la regulación de la secreción de insulina.

RECUADRO CLÍNICO 24-3

Efectos de la depleción de potasio

Este fenómeno hace que disminuya la secreción de insulina, y las personas que presentan la deficiencia del ion, por ejemplo, aquéllas con hiperaldosteronismo primario (cap. 20), terminan por mostrar curvas de tolerancia a la glucosa propias de los diabéticos; estas últimas se normalizan cuando se restituye el potasio.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los diuréticos tiazídicos que causan pérdida de potasio y de sodio por la orina (cap. 37), disminuyen la tolerancia a la glucosa y empeoran la diabetes; al parecer ejercen tal efecto de manera predominante por sus acciones de depleción de potasio, si bien algunos de ellos dañan las células de los islotes pancreáticos. Es importante sustituir los diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida, en el diabético que los necesita.

CAMBIOS A LARGO PLAZO EN LAS RESPUESTAS DE CÉLULAS B

La magnitud de la respuesta insulínica a un estímulo particular depende en parte de los antecedentes secretores de las células B. Las personas que reciben durante varias semanas una dieta con abundantes carbohidratos, además de mostrar mayores concentraciones de insulina plasmática en ayuno, también presentan una respuesta secretora mayor a la carga de glucosa que los sujetos que consumen una dieta isocalórica baja en carbohidratos.

Las células B reaccionan a la estimulación con hipertrofia semejante a la de otras células endocrinas, pero se agotan y dejan de secretar (**agotamiento de células B**), si la estimulación es intensa o duradera. La reserva pancreática es grande y es difícil llegar al agotamiento de dichas células en animales normales, pero si la reserva pancreática disminuye por extirpación parcial de la glándula, el agotamiento de las células B residuales puede comenzar con cualquier técnica que incremente por mucho tiempo la concentración de glucosa plasmática. Por ejemplo, es posible generar diabetes en animales con reservas pancreáticas limitadas, por medio de extractos adenohipofisarios, hormonas de crecimiento o tiroideas o sólo infusión continua y duradera de una solución glucosada. En animales, la diabetes desencadenada por hormonas es reversible la primera vez, pero con tratamiento duradero se torna permanente. La diabetes transitoria recibe su nombre del agente que la produce; por ejemplo, "diabetes hipofisiaria" o "tiroidea". La diabetes permanente que persiste después de interrumpir el tratamiento, es señalada con el prefijo meta-; por ejemplo, **"diabetes metahipofisiaria" o "diabetes metatiroidea"**. Si se aplica insulina junto con las hormonas diabetógenas, se protege a las células B, y ello depende tal vez de la reducción de la glucosa plasmática y de que no surja la enfermedad. En este sentido, es interesante destacar la posible participación de los factores genéticos en el control de células B. En ratones con bloqueo del gen del sustrato del receptor de insulina 1 (véase antes), surge una respuesta compensatoria intensa de células B. Sin embargo, en ratones sin los receptores del sustrato del receptor de insulina 2, disminuye la compensación y aparece un fenotipo diabético más intenso.

GLUCAGON

ASPECTOS QUÍMICOS

El glucagon humano, polipéptido lineal con un peso molecular de 3 485, es producido por las células A de los islotes pancreáticos y la porción alta del tubo digestivo. Contiene 29 residuos aminoácidos. El glucagon de todos los mamíferos al parecer muestra la misma estructura. El preproglucagon humano (fig. 24-12) es una proteína de 179 aminoácidos que se encuentra en las células A pancreáticas, en las células L en la región inferior del tubo digestivo y en el cerebro. Es el producto de un solo mRNA, pero es "procesado" de modo diferente en tejidos distintos. En las células A, se transforma de modo predominante en glucagon y un **fragmento proglucagon mayor** (**MPGF**). En las células L, es modificado a la forma de **glicentina**, polipéptido que consiste en glucagon, con extensión de aminoácidos adicionales en uno y otro extremos y, además, los **polipéptidos similares al gucagon 1 y 2** (**GLP-1** y **GLP-2**). Asimismo, se forma una cantidad moderada de **oxintomodulina** y, en células A y L, por

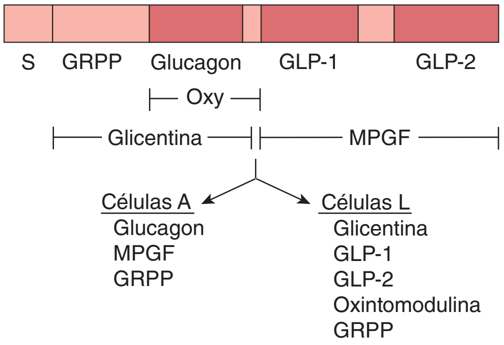


FIGURA 24-12 "Procesamiento" postraduccional del preproglucagon en las células A y L. S, péptido señalizador; GRPP, polipéptido similar a glicentina; GLP, polipéptido similar a glucagon; Oxy, oxintomodulina; MPGF, fragmento de proglucagon mayor. (Con autorización de Drucker, DJ; Glucagon and glucagon-like peptides. Pancreas 1990;5:484.)

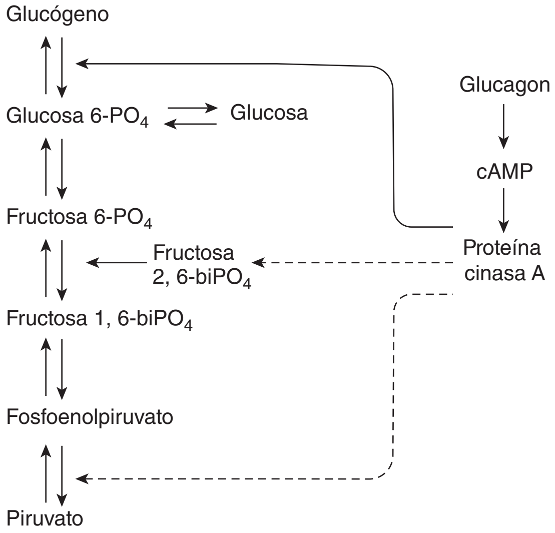


FIGURA 24-13 Mecanismos mediante los cuales el glucagon intensifica la producción de glucosa en el hígado. Las flechas continuas señalan la facilitación y las de guiones, inhibición. PO_4, fosfato; $biPO_4$, bifosfato; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

igual, queda el **polipéptido similar a glicentina** (**GRPP**) residual. La glicentina posee actividad moderada de glucagon. Los polipéptidos similares al glucagon 1 y 2 no tienen por sí mismos actividad biológica definida. Sin embargo, el primero es modificado aún más por eliminación de sus aminoácidos aminoterminales y el producto **GLP-1** (**7-36**), es un estimulante potente de la secreción de insulina que también intensifica la utilización de glucosa (véase antes). El cerebro produce los polipéptidos similares al glucagon 1 y 2 y en éste la función del primer polipéptido no se conoce, pero el segundo al parecer es mediador en la vía que va del núcleo del haz solitario (NTS), a los núcleos dorsomediales del hipotálamo, y la inyección del GLP-2 disminuye la ingestión de alimentos. La oxintomodulina inhibe la secreción de ácido en el estómago, si bien no se ha definido su acción fisiológica, y el polipéptido similar a glicentina no tiene efectos fisiológicos confirmados.

ACCIÓN

El glucagon es una sustancia glucogenolítica, gluconeogénica, lipolítica y cetógena. Actúa en receptores acoplados a la proteína G, con un peso molecular de aproximadamente 190 000. En el hígado, se vale de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) para activar la adenilil ciclasa e incrementar la cifra de cAMP intracelular; en esa situación, por medio de la proteína cinasa A, activa la fosforilasa y como consecuencia se intensifica la desintegración de glucógeno y aumenta la glucosa plasmática. Sin embargo, el glucagon actúa en diferentes receptores propios situados en los mismos hepatocitos, para activar la fosfolipasa C, y el incremento resultante en el calcio citoplásmico también estimula la glucogenólisis. Asimismo, la proteína cinasa A disminuye el metabolismo de glucosa 6-fosfato (fig. 24-13) al inhibir la conversión de fosfoenol piruvato, en piruvato. También disminuye la concentración de fructosa 2,6-difosfato y ello a su vez inhibe la conversión de fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-difosfato. La acumulación resultante de glucosa 6-fosfato hace que aumente la síntesis y la liberación de glucosa.

El glucagon no causa glucogenólisis en los músculos; incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos disponibles y libres en hígado y aumenta el metabolismo. Intensifica la formación de cuerpos cetónicos al disminuir las concentraciones de malonil-CoA en hígado. Su actividad lipolítica, que origina a su vez mayor cetogénesis, se expone en el capítulo 1. La acción termógena del glucagon no proviene de la hiperglucemia en sí misma, sino tal vez se deba a la mayor desaminación de aminoácidos en el hígado.

Las dosis grandes de glucagon exógeno ejercen un efecto inotrópico positivo en el corazón (cap. 30) sin incrementar la excitabilidad del miocardio, posiblemente porque aumentan la concentración de cAMP en esa capa muscular. Se ha recomendado utilizarlo en el tratamiento de cardiopatías, pero no hay pruebas de su función fisiológica en la regulación de la función cardiaca. El glucagon estimula la secreción de hormonas del crecimiento, insulina y somatostatina pancreática.

METABOLISMO

En la circulación, la vida media del glucagon es de 5 a 10 min. Éste es degradado por muchos tejidos, en particular por el hígado. Por ser secretado en la vena porta y llegar al hígado antes de alcanzar la circulación periférica, sus concentraciones en sangre periférica son relativamente bajas. El incremento en los valores de glucagon en sangre periférica generado por estímulos excitadores es muy intenso en cirróticos, tal vez porque disminuye la desintegración de dicha hormona en el hígado.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

En el cuadro 24-5 se incluyen los principales factores que modifican la secreción de glucagon. Esta última aumenta con la hipoglucemia y disminuye con la hiperglucemia. Las células B pancreáticas contienen GABA (ácido aminobutírico γ) y algunos datos sugieren que de modo simultáneo con la mayor secreción de insulina que surge con la hiperglucemia, se libera dicho ácido y actúa en las células A para inhibir la secreción de glucagon al activar los receptores de ácido

CUADRO 24-5 Factores que modifican la secreción de glucagon

Estimuladores	Inhibidores
Aminoácidos (en particular los glucogénicos, como alanina, serina, glicina, cisteína y treonina)	Glucosa
Colesistocinina, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Ejercicio	Ácidos grasos libres
Infecciones	Cetonas
Otros factores suprafisiológicos	Insulina
Estimulantes adrenérgicos β	Fenilhidantoína
Teofilina	Estimulantes adrenérgicos α
Acetilcolina	Ácido aminobutírico γ

aminobutírico γ A ($GABA_A$); estos últimos son conductos de cloruro y la entrada de dicho ion en las células A, las hiperpolariza.

La secreción también aumenta por estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas, y el efecto de éstos es mediado por los receptores adrenérgicos β y por cAMP. Al parecer hay semejanza entre las células A y las B en cuanto a que la estimulación de los receptores adrenérgicos β intensifica la secreción y, la de los adrenérgicos α, la inhibe. Sin embargo, la respuesta pancreática a la estimulación simpática, de no intervenir los fármacos antagonistas, es la intensificación de la secreción de glucagon, de tal modo que en las células glucagonógenas predomina el efecto de los receptores β. Las actividades estimulantes de diversas tensiones y posiblemente del ejercicio y la infección, son mediados (por lo menos en parte) por el sistema nervioso simpático. La estimulación vagal también incrementa la secreción de glucagon.

Una comida con proteínas y la infusión de aminoácidos intensifican la secreción de glucagon; parecería adecuado que los aminoácidos glucogénicos sean en particular potentes en este sentido porque son transformados en glucosa en el hígado bajo la influencia del glucagon. También es leve el incremento de la secreción de glucagon después del consumo de una comida con proteínas, porque los aminoácidos estimulan la secreción de insulina y el glucagon producido impide que surja hipoglucemia, en tanto la insulina facilita el almacenamiento de los carbohidratos y los lípidos absorbidos. La secreción de glugacon aumenta durante el ayuno; alcanza su máximo en el tercer día del ayuno, momento de máxima gluconeogénesis. Después de esa fecha, disminuye la concentración de glucagon en plasma porque los ácidos grasos y las cetonas se convierten en las principales fuentes de energía. Durante el ejercicio, se eleva la utilización de glucosa, equilibrada por un incremento en la producción de dicho carbohidrato, que proviene del aumento en las concentraciones circulantes de glucagon. La respuesta del glucagon al suministro oral de aminoácidos es mayor que la surgida después de la infusión intravenosa de ellos, lo cual sugiere que la mucosa gastrointestinal secreta un factor estimulante del glucagon; la secreción del mismo aumenta por acción de colecistocinina y gastrina, en tanto la de secretina lo inhibe. La secreción de las dos sustancias mencionadas aumenta con una comida a base de proteínas y por ello una u otra hormona quizá sea el mediador gastrointestinal de la respuesta del glucagon. Más adelante se revisa la inhibición originada por la somatostatina.

La secreción de glucagon también es inhibida por los ácidos grasos libres y las cetonas; sin embargo, la inhibición tal vez sea "superada" porque las concentraciones de glucagon plasmático son altas en casos de cetoacidosis diabética.

RAZÓN MOLAR DE INSULINA/GLUCAGON

Como se destacó, la insulina es una hormona con acciones glucogénicas, antigluconeogénicas, antilipolíticas y anticetósicas. Como consecuencia, facilita el almacenamiento de nutrientes absorbidos, por lo que es la "hormona de almacenamiento energético". Por otra parte, el glucagon tiene propiedades glucogenolíticas, gluconeogénicas, lipolíticas y cetógenas. Moviliza los depósitos de energía y es una "hormona de liberación energética". Los efectos de las dos hormonas son antagónicos, por lo que deben considerarse en cualquier situación particular las concentraciones sanguíneas de ambas. Es adecuado pensar en términos de las razones molares de dichas hormonas.

La razón molar de insulina/glucagon fluctúa de manera extraordinaria porque la secreción de una y otro es modificada por las situaciones que anteceden a la aplicación de cualquier estímulo (cuadro 24-6). Por ejemplo, cuando la persona consume una dieta equilibrada, la razón mencionada es de aproximadamente 2.3. La infusión intravenosa de arginina incrementa la secreción de las dos hormonas y aumenta la proporción a 3.0. Después de tres días de ayuno, la razón disminuye a 0.4 y en tal situación, la arginina por goteo intravenoso disminuye todavía más la cifra a 0.3. En cambio, la razón es de 25 en personas que reciben glucosa en goteo continuo y se incrementa a 170 cuando se ingiere una comida con proteínas durante la infusión (cuadro 24-6). El aumento se produce porque la secreción de insulina se eleva de modo rápido y neto, en tanto queda abolida la respuesta usual del glucagon a una comida proteínica. De este modo,

CUADRO 24-6 Razones molares de insulina/glucagon (I/G) en sangre en diversas situaciones

Cuadro clínico o situación	Almacenamiento (S) o producción (P)[a] de glucosa en hígado	I/G
Disponibilidad de la glucosa		
Comida con abundantes carbohidratos	4+ (S)	70
Glucosa intravenosa	2+ (S)	25
Comida pequeña	1+ (S)	7
Necesidad de glucosa		
Ayuno nocturno	1+ (P)	2.3
Dieta con pocos carbohidratos	2+ (P)	1.8
Inanición	4+ (P)	0.4

[a] 1 + a 4 + denota magnitud relativa.

Por cortesía de RH Unger.

RECUADRO CLÍNICO 24-4

Macrosomía y deficiencia del transportador de glucosa 1

Al nacer, los hijos de diabéticas a menudo presentan peso alto y órganos grandes (**macrosomía**), cuadro clínico causado por el exceso de insulina circulante en el feto, lo cual a su vez depende en parte de la estimulación del páncreas fetal por la glucosa y los aminoácidos que le llegan por la sangre materna.

La insulina libre en la sangre de la embarazada es destruida por proteasas en la placenta, pero queda protegida la que está unida a anticuerpos, que corresponde a la que llega al feto. Como consecuencia, la macrosomía del producto también se observa en hijos de mujeres que terminan por generar anticuerpos contra tipos de insulina animal y que durante el embarazo, la siguen recibiendo. Los lactantes con **deficiencia de transportador de glucosa 1** muestran defectos en el transporte de glucosa por la barrera hematoencefálica; también se observa un valor bajo de glucosa en el líquido cefalorraquídeo en presencia de una concentración normal de dicho carbohidrato en plasma, crisis convulsivas y retraso del desarrollo.

cuando se necesita energía durante la inanición, la razón molar insulina/glucagon es baja y se orienta a la desintegración de glucógeno y la gluconeogénesis; en contraposición, si es poca la necesidad de movilización de energía, la razón será alta, con lo que se facilitará el depósito de glucogeno, proteínas y grasa (Recuadro clínico 24-4).

OTRAS HORMONAS DE CÉLULAS INSULARES

Además de la insulina y el glucagon, los islotes pancreáticos secretan somatostatina y polipéptido pancreático en la corriente sanguínea. También, la primera hormona mencionada puede participar en procesos reguladores en el interior de los islotes, que ajustan las características de las hormonas secretadas en respuesta a estímulos diversos.

SOMATOSTATINA

La somatostatina y sus receptores se revisan en el capítulo 7. La somatostatina 14 (SS 14) y la somatostatina 28 (SS 28), que corresponde a la forma con extensión de la terminación amino, se detectan en las células B de los islotes pancreáticos. Las dos formas inhiben la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático y actúan de manera local en el interior de los islotes, por un mecanismo paracrino. La somatostatina 28 es más activa que la 14 para inhibir la secreción de insulina y al parecer, actúa por la intervención del receptor SSTR5 (cap. 7). Las personas con tumores pancreáticos que secretan somatostatina (**somatostatinomas**) terminan por mostrar hiperglucemia y otras manifestaciones de diabetes que desaparecen después de extirpar la neoplasia. También presentan dispepsia, por la lentitud del vaciamiento del estómago y la disminución de la secreción de ácido estomacal, así como cálculos vesiculares, los cuales se precipitan al disminuir la contracción vesicular por la inhibición de la secreción de colecistocinina. La secreción de somatostatina pancreática aumenta por acción de algunos de los mismos estímulos que intensifican la secreción de insulina, es decir, glucosa y aminoácidos, en particular arginina y leucina; también aumenta por acción de la colecistocinina. El páncreas y la parte baja del tubo digestivo liberan somatostatina a la sangre periférica.

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático humano es de tipo lineal y contiene 36 residuos aminoácidos y es producido por las células F de los islotes. Tiene relación estrecha con otros dos polipéptidos con igual número de aminoácidos, que son el **polipéptido YY**, péptido gastrointestinal (cap. 25), y el **polipéptido Y**, que se encuentra en el cerebro y el sistema nervioso autónomo (cap. 7). Todos tienen tirosina en su terminal y amidas en el carboxilo terminal. Por lo menos en parte, la secreción del polipéptido pancreático está bajo control colinérgico; sus concentraciones plasmáticas disminuyen después de la utilización de atropina. Su secreción aumenta cuando la persona consume alimentos proteínicos y también con el ayuno, el ejercicio y la hipoglucemia aguda. La secreción disminuye por acción de la somatostatina y con soluciones intravenosas de glucosa. No la alteran las soluciones de leucina, arginina y alanina en infusión intravenosa, de tal modo que el efecto estimulante de una comida con proteínas tal vez sea mediado de manera indirecta por tales aminoácidos. El polipéptido pancreático hace lenta la absorción de alimentos en seres humanos, y quizás “ecualice” los puntos máximos y mínimos de su absorción. Sin embargo, no hay certeza de su actividad fisiológica exacta.

ORGANIZACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

En los islotes pancreáticos, la presencia de hormonas que modifican la secreción de otros productos hormonales insulares, sugiere que los islotes actúan como unidades secretoras en la regulación de la homeostasis de nutrientes. La somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático (fig. 24-14); la insulina impide la secreción de glucagon y éste estimula la de insulina y somatostatina. Como se señaló, las células A y D, así como las secretoras del polipéptido pancreático suelen encontrarse en la periferia de los islotes, en tanto las células B se encuentran en el centro. Se identifican con claridad dos tipos de islotes: los poseedores de gluca-

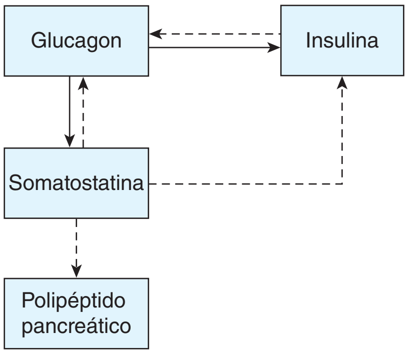


FIGURA 24-14 **Efectos de las hormonas insulares en la secreción de otras hormonas de células insulares.** Las flechas de línea continua señalan estimulación y las que tienen guiones, inhibición.

gon en abundancia y los que incluyen polipéptido pancreático también en gran cantidad, pero se desconoce la importancia funcional de tal diferenciación. Las hormonas insulares liberadas en el liquido extracelular probablemente difunden a otras células de los islotes e influyen en su función (comunicación paracrina; véase cap. 25). Se ha demostrado la presencia de uniones de nexo o comunicantes entre las células A, B y D, y ellas permiten el paso intercelular de iones y otras moléculas pequeñas, que podría coordinar sus funciones secretoras.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y DEL EJERCICIO EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

El ejercicio tiene efectos directos en el metabolismo de los carbohidratos. Además de la insulina, IGF-I y IGF-II, el glucagon y la somatostatina, otras hormonas tienen una función importante en la regulación del metabolismo de dichos nutrientes; entre ellas se encuentran adrenalina, tiroxina, glucocorticoides y somatostatina. En otros apartados de este libro, se analizan el resto de las funciones de tales hormonas, pero al parecer es útil resumir sus efectos en el metabolismo de carbohidratos, dentro del capítulo presente.

EJERCICIO

La entrada de glucosa en el músculo estriado aumenta durante el ejercicio, en ausencia de insulina, porque surge un incremento que no depende de la hormona en el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas de los miocitos (véase antes); dicho aumento en la entrada del carbohidrato mencionado persiste varias horas después del ejercicio; asimismo, el entrenamiento habitual puede originar incrementos duraderos en la sensibilidad a la insulina. El ejercicio puede desencadenar hipoglucemia en diabéticos, porque además de aumentar la captación de glucosa por el músculo, es más rápida la absorción de la insulina inyectada en ese periodo de actividad. Para ejercitarse, los diabéticos deben recibir calorías adicionales o disminuir las dosis de insulina que utilizan.

CATECOLAMINAS

La activación de la fosforilasa en el hígado por acción de las catecolaminas se describe en el capítulo 1. Dicha activación se genera por medio de los receptores adrenérgicos β, que aumenta los valores intracelulares de cAMP, y por medio de los receptores adrenérgicos α que elevan la concentración de calcio en el interior de la célula. También es mayor la producción de glucosa en el hígado, lo cual origina hiperglucemia. En los músculos, aparece activación de la fosforilasa por medio de cAMP y tal vez por intervención del calcio, pero la glucosa 6-fosfato formada es catabolizada únicamente hasta la forma de piruvato, porque no se cuenta con glucosa 6-fosfatasa. Por causas no dilucidadas, grandes cantidades de piruvato son convertidas en lactato, que pasa del músculo a la circulación (fig. 24-15). En el hígado, el lactato es oxidado hasta la forma de piruvato y luego es convertido en glucógeno. Sobre tal base, la respuesta a una inyección de adrenalina es la glucogenólisis inicial, a la cual sigue un aumento en el contenido de glucógeno en el hígado. La oxidación del lactato tal vez sea el origen del efecto termógeno de la adrenalina (cap. 20). Esta última y la noradrenalina también liberan ácidos grasos libres en la circulación, y la adrenalina disminuye la utilización periférica de glucosa.

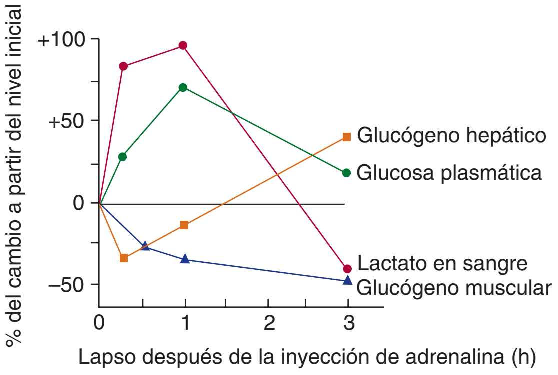


FIGURA 24-15 Efecto de la adrenalina en los valores de glucógeno hístico, glucosa plasmática y lactato en sangre. (Con autorización de Ruch TC, Patton HD (editors): *Physiology and Biophysics,* 20th ed. Vol. 3 Saunders, 1973.)

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas empeoran la diabetes experimental; la tirotoxicosis agrava la diabetes clínica y se puede inducir diabetes metatiroidea en animales con disminución de la reserva pancreática. El principal efecto diabetógeno de las hormonas tiroideas es incrementar la absorción de glucosa en los intestinos, pero dichas hormonas ocasionan (tal vez al potenciar los efectos de las catecolaminas) algún grado de depleción del glucógeno hepático. Los hepatocitos con dicha depleción son muy vulnerables y cuando hay daño hepático, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, porque dicha glándula capta una cantidad menor de la glucosa absorbida. Las hormonas tiroideas también pueden acelerar la desintegración de la insulina. Todas las acciones mencionadas ejercen un efecto hiperglucémico y, si es poca la reserva pancreática, puede surgir agotamiento de las células B.

GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES

Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal (cap. 20) aumentan la glucemia y originan una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. En seres humanos, dicho efecto puede observarse sólo en personas con predisposición genética a la diabetes. La tolerancia a la glucosa disminuye en 80% de sujetos con síndrome de Cushing (cap. 20) y 20% de ellos muestra diabetes evidente. Se necesita la participación de los glucocorticoides para que el glucagon ejerza su acción gluconeogénica durante el ayuno. Por sí mismos son gluconeogénicos, pero su participación es más bien permisiva. En la insuficiencia suprarrenal, la glucemia es normal en la medida en que se conserve el consumo de alimentos, pero el ayuno desencadena hipoglucemia y colapso. En individuos en insuficiencia suprarrenal, se intensifica de manera notable el efecto hipoglucemiante de la insulina. En los animales con diabetes experimental, la suprarrenalectomía mejora mucho la diabetes. Los principales efectos diabetógenos incluyen intensificación de la catabolia proteínica, con mayor gluconeogénesis hepática; incremento de la glucogénesis y cetogénesis por la misma glándula y disminución de la utilización periférica de glucosa, que guarda relación con la insulinemia que pudiera provenir de inhibición de la fosforilación de la glucosa.

HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento humana empeora la diabetes clínica y 25% de personas con tumores secretores de dicha hormona de la adenohipófisis, tienen diabetes. La extirpación de la hipófisis mejora esta última y disminuye la resistencia a la insulina en grado aun mayor que la extirpación de las suprarrenales, mientras que la administración de hormona de crecimiento agrava la resistencia a la insulina.

Los efectos de la hormona de crecimiento son en parte directos y parciamente mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (cap. 18). Esta hormona moviliza los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y con ello facilita la cetogénesis. En algunos tejidos reduce la captación de glucosa ("acción antiinsulínica"), incrementa la producción de glucosa en hígado y quizá disminuya la fijación de la insulina a los tejidos. Por todo lo expuesto, se ha sugerido que la cetosis y la disminución de la tolerancia a la glucosa causada por inanición, dependen de la hipersecreción de hormona del crecimiento; esta última no estimula de modo directo la secreción de insulina, pero la hiperglucemia que produce como efecto secundario, activa al páncreas y al final, puede agotar las células B de esa glándula.

HIPOGLUCEMIA Y DIABETES MELLITUS EN SERES HUMANOS

HIPOGLUCEMIA

Las "reacciones insulínicas" son frecuentes en diabéticos tipo 1 y los episodios hipoglucémicos ocasionales son el precio de un buen control de la enfermedad en casi todos los pacientes. La captación de glucosa por el músculo estriado y la absorción de insulina inyectada aumentan durante el ejercicio (véase antes).

Asimismo, la hipoglucemia sintomática se observa en sujetos no diabéticos y la revisión de algunas de las causas más importantes permite destacar las variables que influyen en la homeostasis de glucosa plasmática. La hipoglucemia leve y crónica puede causar incoordinación y tartamudeo en el lenguaje; el cuadro clínico puede interpretarse de forma errónea como ebriedad. En ocasiones, surgen aberraciones psíquicas y crisis convulsivas incluso sin haber coma evidente. Si un **insulinoma** (tumor infrecuente insulinógeno del páncreas) incrementa por largo tiempo el nivel de secreción de insulina, los síntomas son más frecuentes por la mañana, lo que es consecuencia del ayuno nocturno, debido a que agotó las reservas de glucógeno hepático. Sin embargo, los síntomas pueden surgir en cualquier momento y en esos pacientes, no se hace el diagnóstico preciso. Algunos casos de insulinoma se han calificado de manera errónea como epilepsia o psicosis. La hipoglucemia también se manifiesta en algunos individuos con grandes cánceres que no afectan los islotes pancreáticos; en estos casos, la reducción de la glucemia al parecer proviene de la secreción excesiva de IGF-II.

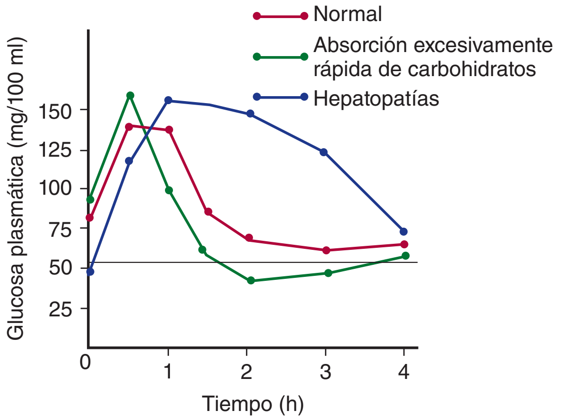


FIGURA 24-16 Curvas típicas de tolerancia a la glucosa después de una carga ingerida del carbohidrato, en casos de hepatopatías y en situaciones con absorción excesivamente rápida de glucosa en el intestino. La línea horizontal es el nivel aproximado de glucosa plasmática en que pueden aparecer síntomas de hipoglucemia.

Como se comentó antes, la descarga del sistema autónomo originada por la hipoglucemia, que causa temblores involuntarios, hiperhidrosis, ansiedad y hambre, aparece normalmente cuando las concentraciones de glucosa plasmática son mayores que la glucemia que originaría disfunción de la esfera psíquica, y puede servir como una señal de alerta para que el diabético consuma productos azucarados. Sin embargo, en algunos sujetos, estos síntomas de alerta no aparecen antes de los síntomas en la esfera psíquica; ello se debe a disfunción cerebral (desensibilización), de modo que esta **falta de percepción de la hipoglucemia** puede ser peligrosa. El cuadro surge con facilidad en individuos con insulinomas y en diabéticos que reciben tratamiento intensivo con insulina; por tal razón, al parecer las crisis repetidas de hipoglucemia harían surgir al final la falta de percepción de tal deficiencia de glucosa. Si durante algún tiempo aumenta la glucemia, los síntomas de alerta aparecerían de nuevo con una concentración de glucosa en plasma más alta que la que correspondería a las anomalías de la esfera psíquica y el coma. No se ha explicado la causa de que la hipoglucemia duradera provoque la pérdida de los síntomas "de alerta" o premonitorios. En las enfermedades hepáticas, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, pero la glucemia es baja con el sujeto en ayuno (fig. 24-16). En la **hipoglucemia funcional**, el aumento de la glucosa plasmática es normal después de que el paciente recibe una dosis de prueba de glucosa, pero la disminución ulterior es muy alta, al grado de llegar a valores hipoglucémicos con aparición de síntomas 3 a 4 h después de las comidas; este perfil puede observarse en personas que más tarde terminan por mostrar diabetes. Es importante diferenciar a los individuos con el síndrome anterior, de los pacientes más numerosos con un cuadro similar por problemas psicológicos o de otro tipo, que no tienen hipoglucemia, cuando se les extrae sangre durante un episodio sintomático. Se ha planteado la posibilidad de que la "disminución excesiva" de la glucosa plasmática depende de la secreción de insulina, estimulada los por impulsos del nervio neumogástrico derecho, pero los fármacos de bloqueo colinérgico no corrigen de manera sistemática tal anomalía. En algunos pacientes con tirotoxicosis y en otros a quienes se les ha realizado gastrectomías o se les ha sometido a operaciones que aceleran el paso de alimentos a los intestinos, la absorción de glucosa es anormalmente rápida. La concentración de glucosa plasmática aumenta hasta un "máximo" alto temprano, pero después disminuye rápidamente hasta llegar a concentraciones hipoglucémicas, porque la onda de hiperglucemia desencadena un incremento supranormal de la secreción de insulina. Los síntomas aparecen de modo característico alrededor de 2 h después de la ingestión de comida.

DIABETES MELLITUS

La incidencia de diabetes mellitus en la población mundial ha alcanzado proporciones epidémicas y aumenta a un ritmo rápido. Para 2010 se calculó que a nivel mundial 285 millones de personas tenían diabetes, según datos de la *International Diabetes Federation*. Dicho organismo calcula que para 2030 438 millones de personas tendrán la enfermedad. De los diabéticos actuales, 90% tiene el tipo 2 de la enfermedad, por lo que gran parte del incremento de su frecuencia corresponderá a ese tipo, situación que tiene su equivalente en el aumento de la incidencia de obesidad. La diabetes a veces es complicada por acidosis y coma, y la que ha subsistido por largo tiempo puede mostrar complicaciones adicionales; éstas incluyen episodios microvascular, macrovascular y neuropático. El primer tipo de anomalías comprende las cicatrices proliferativas de la retina (**retinopatía diabética**), las cuales culminan en ceguera, y afección de riñones (**nefropatía diabética**) cuya fase final es la insuficiencia renal. El segundo tipo de alteraciones proviene de la ateroesclerosis acelerada, que es consecuencia del incremento de la concentración plasmática de las lipoproteínas de baja densidad. El resultado es una incidencia mayor de apoplejías e infarto al miocardio. Las anomalías neuropáticas (**neuropatía diabética**) afectan el sistema nervioso autónomo y los nervios periféricos. La neuropatía, sumada a la insuficiencia circulatoria ateroesclerótica de las extremidades y menor resistencia a las infecciones, puede culminar en úlceras crónicas y gangrena, en particular en los pies. La causa definitiva de las complicaciones microvasculares y neuropáticas es la hiperglucemia crónica y su incidencia disminuye con el control estricto de la diabetes. La hiperglucemia intracelular activa la enzima aldosa reductasa; ello intensifica la formación de sorbitol en las células, que a su vez disminuye dentro de ellas la concentración de ATPasa de sodio y potasio. Además, la glucosa intracelular puede ser transformada en los llamados productos Amadori, los cuales a su vez pueden formar **productos finales de glucosilación avanzada** (**AGE**), con proteínas de matriz con enlaces cruzados, compuestos que dañan los vasos sanguíneos. Dichos productos interfieren en las respuestas de los leucocitos a la infección.

TIPOS DE DIABETES

La causa de la diabetes clínica es siempre una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos, aunque el déficit puede ser relativo. Una de las modalidades frecuentes, la **tipo 1** o la **diabetes mellitus insulinodependiente** (**IDDM**), se debe a deficiencia de la hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; las células A, B y F se encuentran intactas. La segunda presentación, la llamada **diabetes mellitus no insulinodependiente** (**NIDDM**), o **tipo 2**, se caracteriza por resistencia a la insulina.

Además, algunos casos de diabetes son producidos por otras enfermedades o situaciones, como la pancreatitis crónica, la pancreatectomía total, el síndrome de Cushing (cap. 20) y la acromegalia (cap. 18); tales casos comprenden 5% del total de pacientes y a veces son clasificados como portadores de **diabetes secundaria**.

La diabetes tipo 1 suele aparecer antes de los 40 años de vida, por lo que se le ha llamado **diabetes juvenil**. Las personas que padecen dicha enfermedad no son obesas y muestran alta incidencia de cetosis y acidosis. En el plasma, se detectan anticuerpos contra células B y los criterios actuales es que la diabetes tipo 1 es de manera predominante una enfermedad mediada por linfocitos T. También se identifica una susceptibilidad genética definida. Si un gemelo de un par idéntico termina por manifestar la enfermedad, existe una en tres posibilidades que también la tendrá el otro gemelo. En otras palabras, el **índice de concordancia** es de casi 33%. La principal alteración genética se ubica en el complejo de histocompatibilidad mayor en el cromosoma 6, de tal modo que las personas con algunos tipos de antígenos de histocompatibilidad (cap. 3) tienen una propensión mucho mayor a presentar la enfermedad. Asimismo, participan otros genes. La inmunodepresión con fármacos como la ciclosporina alivia la diabetes tipo 1 si se suministra al inicio de la enfermedad, antes de la desaparición de todas las células B. Se ha intentado tratar dicha enfermedad por medio de trasplante de tejido pancreático o de células insulares aisladas, pero los resultados hasta la fecha han sido desalentadores, en gran medida porque las células B se lesionan con facilidad y es difícil trasplantar un número suficiente de ellas para normalizar las respuestas glucémicas. Como se mencionó, el tipo 2 es el más común de diabetes y por lo regular se acompaña de obesidad. Suele aparecer después de los 40 años y no depende de la pérdida total de la habilidad para secretar insulina. Su inicio es insidioso, rara vez causa cetosis y otra de sus características comprende normalidad de la morfología de células B y en éstas no se agota por completo el contenido de insulina. El componente genético de la diabetes tipo 2 suele ser más intenso que en la de tipo 1; en gemelos idénticos, el índice de concordancia es mayor y, en varios estudios, se acerca a 100%. En algunos pacientes, la diabetes tipo 2 proviene de alteraciones en los genes identificados y se han descrito más de 60 de ellos; comprenden defectos de la glucocinasa (en promedio 1% de los casos), de la propia molécula de insulina (casi 0.5% de los casos), del receptor de la insulina (en promedio, 1% de los casos), del transportador de glucosa 4 (casi 1% de los casos) o del sustrato del receptor de insulina 1 (alrededor de 15% de los casos). En la diabetes hereditaria juvenil (MODY), que comprende en promedio 1% de los casos de la diabetes tipo 2, se han descrito seis genes distintos, mutaciones con pérdida de función. De ese grupo, cinco genes codifican los factores de transcripción que afectan la producción de enzimas que intervienen en el metabolismo de la glucosa. El sexto es el gen de la glucocinasa (fig. 24-11), enzima que controla la fosforilación de la glucosa y, como consecuencia, su metabolismo en las células B. Sin embargo, la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 tiene un origen poligénico casi siempre y se desconocen los genes reales afectados.

OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES TIPO 2

La incidencia de la obesidad va en aumento y se relaciona con la regulación de la ingestión de alimentos, el equilibrio (balance) energético y la nutrición global; en este capítulo, se incluye por la relación especial que guarda con los trastornos del metabolismo de carbohidratos y con la diabetes. Conforme la persona aumenta de peso, también se incrementa la resistencia a la insulina, es decir, disminuye la propiedad de esa hormona para depositar glucosa en la grasa y los músculos, y anular la liberación de dicho carbohidrato por parte del hígado. La reducción de peso disminuye la resistencia a la insulina. Con la obesidad aparecen hiperinsulinemia, dislipidemia (se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad [HDL] y por el desarrollo acelerado de ateroesclerosis). Tal combinación de manifestaciones por lo regular se llama **síndrome metabólico** o **síndrome X**. Algunos de los pacientes con este síndrome son prediabéticos, en tanto otros tienen el tipo 2 de la enfermedad. No se ha comprobado, pero es lógico suponer, que la hiperinsulinemia es una respuesta compensadora de la mayor resistencia a la insulina y que aparece diabetes evidente en quienes muestran menores reservas de células B.

Las observaciones anteriores y otros datos sugieren netamente que la grasa genera una señal o varias señales químicas que actúan en los músculos y el hígado para intensificar la resistencia a la insulina; datos de tal situación incluyen la observación reciente de que cuando se bloquea genéticamente de manera selectiva los transportadores de glucosa en el tejido adiposo, disminuye de manera conjunta el transporte de dicho carbohidrato en el músculo *in vivo*, pero cuando se estudian los músculos de dichos animales *in vitro*, el transporte en cuestión es normal. Un factor posible de señalización es la cantidad circulante de ácidos grasos libres, que aumenta en muchos estados de resistencia a la insulina. Otras posibilidades serían los péptidos y las proteínas secretadas por los adipocitos. Se sabe que los depósitos de grasa blanca no son cúmulos inertes, sino tejidos endocrinos que secretan leptina y otras hormonas que modifican el metabolismo de las grasas. Dichas hormonas derivadas de la grasa se conocen comúnmente como **adipocinas**, porque son *citocinas* secretadas por *tejido adiposo.* Entre las adipocinas identificadas están leptina, adiponectina y resistina.

Algunas de las adipocinas disminuyen la resistencia a la insulina en vez de aumentarla. Por ejemplo, la leptina y la adiponectina reducen dicha resistencia, en tanto la resistina la intensifica. Para complicar todavía más la situación, hay notable resistencia a la insulina en la inusual metabolicopatía llamada **lipodistrofia congénita**, en la cual no se forman depósitos de grasa; dicha resistencia disminuye por acción de la leptina y la adiponectina. Por último, se ha señalado que el bloqueo génico de segundos mensajeros intracelulares intensifica la resistencia a la insulina. Sería difícil armar las piezas para obtener una explicación de la relación de la obesidad con la tolerancia a la insulina, pero el tema es importante a todas luces, y se están realizando investigaciones intensivas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El páncreas secreta cuatro polipéptidos con actividad hormonal: insulina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático.
- La insulina intensifica la entrada de glucosa en las células. En células de músculo estriado, aquélla incrementa el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas celulares. En hígado, induce la acción de la glucocinasa, la cual incrementa la fosforilación de la glucosa y facilita así la entrada de ésta a la célula.
- La insulina permite la entrada de potasio en las células y como resultado, disminuye la concentración extracelular de dicho ion; la hormona también incrementa la actividad de la ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares y, por ello, una cantidad mayor de potasio es introducida por bombeo en el interior de la célula. Suele surgir hipopotasemia cuando los individuos con acidosis diabética son tratados con insulina.
- En muchas células del organismo, se identifican receptores de insulina que poseen dos subunidades, α y β. La fijación de la hormona a sus receptores desencadena una vía de señales, en la que intervienen la autofosforilación de las subunidades β en residuos de tirosina; esto activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilación de otras, principalmente la serina y la treonina.
- El conjunto de alteraciones causadas por la deficiencia de insulina recibe el nombre de diabetes mellitus; la tipo 1 proviene de la deficiencia de insulina originada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; la tipo 2 se caracteriza por la disregulación de la liberación de la hormona por parte de dichas células, junto con resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como el músculo estriado, el cerebro y el hígado.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Del par de estructuras o sustancias: ¿cuál de ellas es *incorrecto*?
   A) Células B: insulina.
   B) Células D: somatostatina.
   C) Células A: glucagon.
   D) Células exocrinas del páncreas: quimotripsinógeno.
   E) Células F: gastrina.
2. De los siguientes pares de planteamientos: ¿cuál es *incorrecto?*
   A) Adrenalina: intensificación de la glucogenólisis en músculo estriado.
   B) Insulina: incremento de la síntesis de proteínas.
   C) Glucagon: aumento de la gluconeogénesis.
   D) Progesterona: incremento de la concentración de glucosa plasmática.
   E) Hormona de crecimiento: aumento de la concentración de glucosa plasmática.
3. De las reacciones mencionadas: ¿cuál sería la que tiene menos posibilidades de aparecer 14 días después de inyectar a una rata con un fármaco que destruye todas sus células B del páncreas?
   A) Incremento en la concentración plasmática de hidrogeniones (H^+).
   B) Aumento en la concentración de glucagon plasmático.
   C) Disminución de la concentración plasmática de HCO_3^-.
   D) Reducción en la concentración plasmática de aminoácidos.
   E) Aumento de la osmolalidad plasmática.
4. Cuando la concentración plasmática de glucosa disminuye mucho, actúan hormonas diversas para contrarrestar la hipoglucemia. Después de aplicar por vía intravenosa una gran dosis de insulina, la normalización de la hipoglucemia se retrasa en caso de
   A) insuficiencia de médula suprarrenal.
   B) deficiencia de glucagon.
   C) combinación de los dos trastornos anteriores.
   D) tirotoxicosis.
   E) acromegalia.
5. La insulina intensifica la entrada de glucosa en
   A) todos los tejidos.
   B) células de los túbulos renales.
   C) la mucosa del intestino delgado.

D) casi todas las neuronas de la corteza cerebral.
E) músculo estriado.

6. El glucagon intensifica la glucogenólisis en hepatocitos, pero la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) no tiene esa acción porque
A) el cortisol incrementa la concentración de glucosa plasmática.
B) los hepatocitos poseen una adenilil ciclasa distinta de la de las células corticosuprarrenales.
C) la hormona adrenocorticotrópica no penetra al núcleo de los hepatocitos.
D) las membranas de los hepatocitos contienen receptores distintos de los que poseen las células corticosuprarrenales.
E) los hepatocitos poseen una proteína que inhibe la acción de la hormona adrenocorticotrópica.

7. La comida con abundantes proteínas que contienen los aminoácidos que estimulan la secreción de insulina, pero pocos carbohidratos, no ocasiona hipoglucemia porque
A) la comida causa un incremento compensador en la secreción de tiroxina
B) el cortisol en la circulación impide que la glucosa penetre a los músculos.
C) la comida también estimula la secreción de glucagon.
D) los aminoácidos de los alimentos son transformados rápidamente en glucosa.
E) la insulina no se fija en sus receptores si se eleva la concentración de aminoácidos en plasma.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS et al: Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science 2004;303:1195.
Gehlert DR: Multiple receptors for the pancreatic polypeptide (PP-fold) family: Physiological implications. Proc Soc Exper Biol Med 1998;218:7.
Harmel AP, Mothur R: *Davidson's Diabetes Mellitus,* 5th ed. Elsevier, 2004.
Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1749.
Kulkarni RN, Kahn CR: HNFs-linking the liver and pancreatic islets in diabetes. Science 2004;303:1311.
Larsen PR, et al (editors): *Williams Textbook of Endocrinology,* 9th ed. Saunders, 2003.
Lechner D, Habner JF: Stem cells for the treatment of diabetes mellitus. Endocrinol Rounds 2003;2(2).
LeRoith D: Insulin-like growth factors. N Engl J Med 1997;336:633.
Meigs JB, Avruch J: The metabolic syndrome. Endocrinol Rounds 2003;2(5).
Sealey RJ (basic research), Rolls BJ (clinical research), Hensrud DD (clinical practice): Three perspectives on obesity. Endocrine News 2004;29:7.

SECCIÓN IV

Fisiología del tubo digestivo

En el caso de microorganismos unicelulares que viven dentro de un mar de nutrientes, quizá puedan satisfacer sus necesidades nutricionales en forma sencilla por medio de la actividad de las proteínas de transporte de membrana que permite captar moléculas específicas e incorporarlas al citosol. Sin embargo, en el caso de los organismos multicelulares, que incluyen a los humanos, son muchísimo más difíciles las formas de aportar nutrientes a sitios apropiados del organismo, en particular si vive en la Tierra. Además, muchos de los alimentos que consumen los seres humanos están en la forma de macromoléculas; incluso si se le digiere hasta llegar a sus monómeros componentes, innumerables productos terminales son hidrosolubles y no cruzan fácilmente las membranas celulares (la excepción notable serían los constituyentes de los lípidos de los alimentos). Sobre las bases mencionadas, el tubo digestivo ha evolucionado para permitir la captación y asimilación de nutrientes en el cuerpo, en tanto que impide la penetración de sustancias no deseables (toxinas y productos microbianos, así como los propios microbios). La situación recién mencionada se complica por el hecho de que el intestino conserva una vieja relación con un ecosistema microbiano abundante que vive en su interior, relación que brinda en gran medida un beneficio mutuo si se excluye de ella a los microbios del compartimiento general o el sistémico.

El tubo digestivo es una estructura tubular continua que va de la boca al ano y está en relación directa con el medio externo. Una sola capa de células epiteliales cilíndricas integra la barrera semipermeable a través de la cual ocurre la captación controlada de nutrientes. Diversas glándulas vacían su contenido en el interior del intestino en algunos puntos precisos de su trayecto y permiten la digestión de los componentes alimenticios, envían señales a segmentos distales y actúan para regular las microbiotas. También se advierten funciones importantes de la motilidad que desplaza el contenido intestinal y que culmina en la producción de sustancias de desecho a todo lo largo del intestino, y en la abundante inervación que regula la motilidad, la secreción y la captación de nutrientes, en una forma, en muchos casos, que no depende del sistema nervioso central. También existe un gran número de células endocrinas que liberan sus hormonas, que actúan junto con los neurotransmisores para coordinar la regulación global del tubo digestivo. En términos generales, hay notable "redundancia" del sistema de control en la capacidad excesiva de digestión de nutrientes y captación de los mismos; lo anterior fue útil al hombre en tiempos primitivos en que eran escasas las fuentes de alimentos, pero en la actualidad es un factor que contribuye a la "epidemia" de obesidad.

El hígado, a pesar de intervenir decisivamente en el metabolismo corporal global, suele ser considerado como parte del tubo digestivo, por dos razones principales. En primer lugar, se encarga de la excreción de productos de desecho liposolubles que no pueden ser enviados a la orina. Son excretados por la bilis que es descargada al intestino y excretada por las heces. Segundo lugar, los vasos sanguíneos que reciben sangre del intestino están dispuestos de manera tal que las sustancias que se absorben en el "primer paso" permiten que se eliminen y sean metabolizadas todas las toxinas que inadvertidamente se han incorporado al cuerpo, y que se eliminen las partículas, como números pequeños de bacterias intestinales.

En la sección presente se muestra la función del tubo digestivo y del hígado y los mecanismos por los cuales sus segmentos se comunican para lograr una respuesta integrada a una comida mixta (proteínas, carbohidratos y lípidos). También se expondrá la importancia de las funciones gastrointestinales en la génesis de enfermedades del tubo digestivo. Muchas de ellas pocas veces son mortales (con excepciones notables como cánceres específicos), pero las enfermedades del tubo digestivo constituyen una carga importante en términos de la morbilidad y la pérdida de la productividad. La notificación hecha en 2009 por los Institutos Norteamericanos de Diabetes, Enfermedades de Tubo Digestivo y Riñones, de que cada año, por cada 100 ciudadanos estadounidenses, se hacían 35 visitas de tipo ambulatorio y casi cinco días de permanencia hospitalaria que abarcaban toda la noche, fue consecuencia de que existía alguna entidad de tipo gastrointestinal. Las enfermedades del tubo digestivo al parecer van al alza en dicha población (aunque, por fortuna, ha disminuido la mortalidad, principalmente por cánceres). Por otra parte, enfermedades del tubo digestivo y en particular diarrea de origen infeccioso, siguen siendo causas importantes de mortalidad en países en desarrollo en que no hay seguridad de contar con alimentos y agua sanos. Sea como sea, la carga que imponen las enfermedades de las vías digestivas debe generar un ímpetu notable para ampliar los conocimientos de la fisiología del tubo digestivo, porque son las deficiencias en tal órgano las que culminan a menudo en enfermedades. Por lo contrario, los conocimientos de trastornos digestivos específicos suelen confirmar principios fisiológicos, como se destacará en esta sección.

Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo

CAPÍTULO

25

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia funcional del sistema digestivo y en concreto sus funciones en la asimilación y la excreción de nutrientes, lo mismo que en la inmunidad.
- Describir la estructura del tubo digestivo, las glándulas que drenan hacia el mismo y su subdivisión en segmentos funcionales.
- Enumerar las principales secreciones digestivas, sus componentes y los estímulos que regulan su producción.
- Describir el equilibrio del agua en el tubo digestivo y explicar de qué manera se ajusta el grado de fluidez luminal para permitir la digestión y la absorción.
- Identificar las principales hormonas, otros péptidos y los neurotransmisores decisivos del sistema digestivo.
- Describir las características especiales del sistema nervioso entérico y la circulación esplácnica.

INTRODUCCIÓN

El tubo digestivo es un tubo continuo que se prolonga desde la boca hasta el ano. Su principal función es hacer las veces de una puerta de entrada, por donde los nutrientes y el agua puedan absorberse hacia el organismo. Al cumplir con esta función, la comida es mezclada con diversas secreciones originadas tanto en el propio tubo digestivo como en órganos que desembocan en el mismo, como páncreas, vesícula biliar y glándulas salivales. Asimismo, el intestino realiza diversos tipos de motilidad que sirven para mezclar la comida con las secreciones digestivas y desplazarla a todo lo largo del tubo digestivo. Por último, son expulsados del cuerpo los residuos de los alimentos que no pueden absorberse, junto con restos celulares.

Todas estas funciones están sumamente reguladas, así como la ingestión de alimentos. Por consiguiente, el sistema digestivo ha desarrollado gran número de mecanismos reguladores con acción local a través de largas distancias que coordinan la función del intestino, así como de los órganos que drenan sus secreciones hacia el mismo.

CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES

Las partes del tubo digestivo a donde llega la comida o sus residuos son, en orden, boca, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon, recto y ano. En toda la longitud del intestino, las estructuras glandulares descargan secreciones en la luz, sobre todo en el estómago y la boca. En el proceso de la digestión, también son importantes las secreciones del páncreas y el árbol biliar. El propio intestino cuenta con un área de superficie amplísima, que es trascendente en sus funciones de absorción. Las vías intestinales están divididas funcionalmente en segmentos, por medio de anillos musculares conocidos como **esfínteres** que restringen el flujo del contenido intestinal para llevar a nivel óptimo la digestión y la absorción.

Estos esfínteres comprenden los esfínteres esofágico superior e inferior, el píloro que retrasa el vaciamiento del estómago, la válvula ileocecal que retiene el contenido colónico (incluido gran número de bacterias) en el colon, así como los esfínteres anales interno y externo. Una vez alcanzado el control de esfínteres, esta habilidad permite retrasar la eliminación de los desechos hasta un momento socialmente oportuno.

El intestino consta de capas funcionales (fig. 25-1). Inmediatamente adyacente a los nutrientes en el lumen, se encuentra una sola

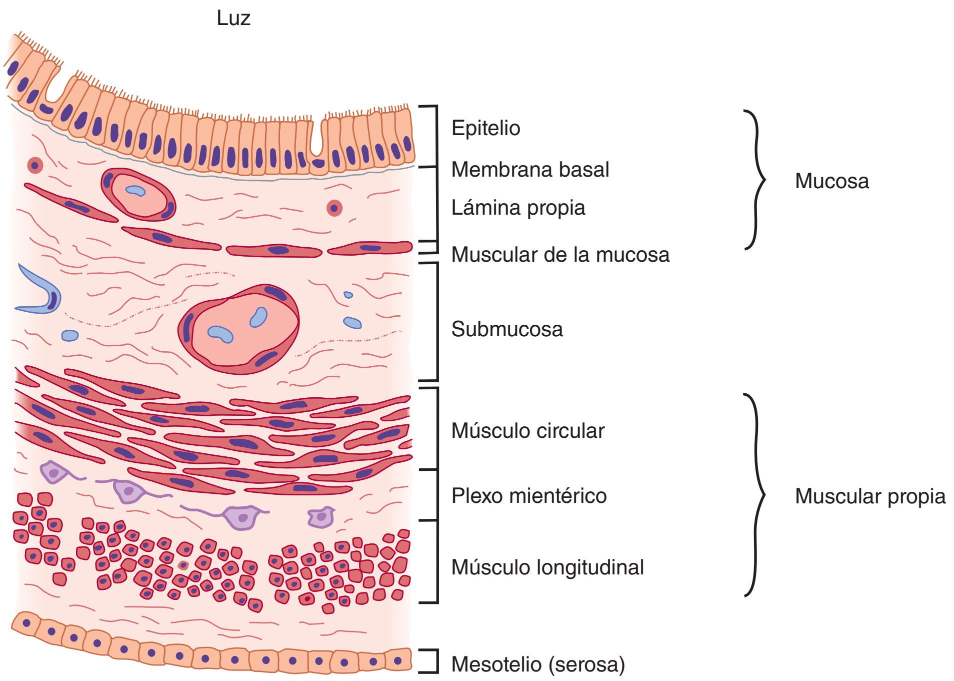


FIGURA 25-1 Organización de la pared intestinal en capas funcionales. (Adaptada de Yamada: *Textbook* of *Gastroenterology*. 4th ed. pp. 151-165. Copyright LWW, 2003.)

capa de células epiteliales cilíndricas, la cual conforma la barrera que los nutrientes deben atravesar para entrar en el organismo. Por debajo del epitelio, existe una capa de tejido conjuntivo laxo que se conoce como lámina propia, misma que a su vez está rodeada por capas concéntricas de músculo liso, de orientación circunferencial y luego longitudinal con respecto al eje del intestino (capas musculares circular y longitudinal, respectivamente). El intestino tiene, además, una rica dotación de vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y vasos linfáticos, los cuales son importantes en su función.

El epitelio del intestino también se especializa más en una forma de maximizar el área de superficie disponible para la absorción de nutrimentos. En todo el intestino delgado, existen pliegues de prolongaciones digitiformes llamadas vellosidades (fig. 25-2). Entre éstas se encuentran las invaginaciones conocidas como criptas. Las células precursoras que dan origen tanto a las células epiteliales de la cripta como el de la vellosidad residen hacia la base de las criptas e intervienen en la renovación completa del epitelio cada varios días. De hecho, el epitelio del tubo digestivo es uno de los tejidos del cuerpo que se divide con mayor rapidez. Las células hijas experimentan divisiones celulares en las criptas y luego se desplazan hacia afuera, rumbo a las vellosidades, donde con el tiempo se desprenden y se pierden en las heces.

Las células epiteliales de la vellosidad también son notables por las microvellosidades extensas que caracterizan sus membranas apicales. Estas microvellosidades están dotadas de un glucocáliz denso (el borde "en cepillo") que probablemente protege a las células en cierta medida de los efectos de las enzimas digestivas. De hecho, algunas enzimas digestivas también son parte del borde "en cepillo", al constituir proteínas ligadas a la membrana. Estas "hidrolasas del borde en cepillo" realizan los pasos finales de la digestión de nutrientes específicos.

SECRECIONES GASTROINTESTINALES

SECRECIÓN SALIVAL

La primera secreción con la cual tienen contacto los alimentos ingeridos es la saliva; ésta es producida por tres pares de glándulas salivales (**parótida**, **submandibular** y **sublingual**) que drenan sus secreciones hacia la cavidad bucal. Ella contiene diversos componentes orgánicos, los cuales inician la digestión (sobre todo del almidón, mediado por la amilasa) y protegen la cavidad bucal de bacterias (como la inmunoglobulina A y la lisozima). Las secreciones de las tres glándulas difieren en su proporción relativa de componentes proteínicos y mucinosos, lo cual es consecuencia del número relativo de células serosas y mucosas de los ácinos salivales.

La saliva sirve para lubricar el bolo alimenticio a (facilitada por las mucinas); además es hipotónica, en comparación con el plasma, así como también alcalina; esta última característica es importante para neutralizar cualquier secreción gástrica que refluye hacia el esófago. Las glándulas salivales constan de porciones terminales ciegas (ácinos); éstas generan la secreción primaria que contiene los componentes orgánicos disueltos en un líquido, el cual básicamente tiene una composición idéntica a la del plasma. Las glándulas salivales son de hecho muy activas cuando reciben una estimulación máxima, al secretar su propio peso en saliva cada minuto. Para lograr esto, se hallan ricamente dotadas de vasos sanguíneos circundantes, los cuales se dilatan cuando se inicia la secreción salival. Después se modifica la composición de la saliva, conforme fluye desde los ácinos hacia fuera a los conductos que finalmente confluyen y la liberan en la cavidad bucal. Se extraen iones sodio (Na^+) y aniones de cloro (Cl^-),

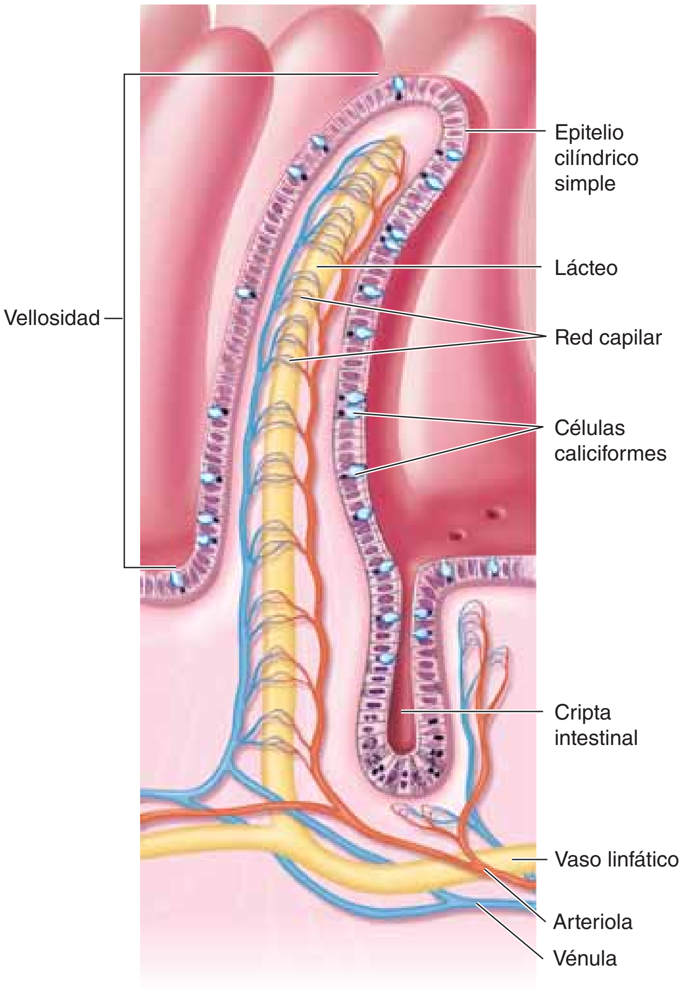


FIGURA 25-2 La estructura de las vellosidades intestinales y las criptas. La capa epitelial también contiene células endocrinas y linfocitos intraepiteliales dispersos. La cripta en su base contiene células de Paneth que secretan péptidos antimicrobianos y también células "progenitoras" que permiten el recambio incesante del epitelio de la cripta y las vellosidades. Las células del epitelio se renuevan cada 3 a 5 días en adultos sanos. (Con autorización de Fox SI: *Human Physiology*. 10th ed. McGraw-Hill, 2008.)

y se añaden iones potasio (K^+) y bicarbonato. Dado que los conductos son relativamente impermeables al agua, la pérdida de cloruro de sodio (NaCl) vuelve hipotónica la saliva, sobre todo a bajas intensidades de secreción. A medida que aumenta la tasa de secreción, se dispone de menos tiempo para la extracción de cloruro de sodio y aumenta la tonicidad de la saliva, pero siempre permanece un poco hipotónica con respecto al plasma. En general, los tres pares de glándulas salivales que drenan hacia la cavidad bucal abastecen de 1 000 a 1 500 ml de saliva por día.

La secreción salival es controlada casi de manera exclusiva por influencias neurales y la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo desempeña el papel más destacado (fig. 25-3). Los impulsos simpáticos modifican levemente la composición de la saliva (sobre todo al incrementar el contenido proteínico), pero tienen poca influencia en el volumen. La secreción es desencadenada por reflejos, los cuales son estimulados por el acto físico de la masticación, pero en realidad aquélla es iniciada incluso antes que la comida sea llevada a la boca, como resultado de impulsos centrales activados por imaginar la comida, verla u olerla. De hecho, la secreción salival puede ser fácilmente condicionada, como en los experimentos clásicos de Pavlov, en los cuales se condicionó a los perros para salivar en respuesta a una campana al relacionar este estímulo con un alimento. La secreción salival también es desencadenada por la náusea, pero se inhibe al temer o durante el sueño.

La saliva realiza diversas funciones muy importantes: facilita la deglución, mantiene húmeda la boca, sirve de solvente para las moléculas que estimulan las papilas gustativas, ayuda a la rapidez al facilitar los movimientos de los labios y la lengua, y conserva la boca y los dientes limpios. La saliva también posee alguna acción antibacteriana y los pacientes con salivación deficiente (**xerostomía**) manifiestan caries dental con una frecuencia mayor en comparación con la normal. Los amortiguadores presentes en aquélla ayudan a preservar el pH oral en 7.0, aproximadamente.

SECRECIÓN GÁSTRICA

El alimento es almacenado en el estómago, mezclado con ácido, moco y pepsina; aquél se libera a una velocidad controlada y constante hacia el duodeno (Recuadro clínico 25-1).

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En la figura 25-4 se muestra la anatomía macroscópica del estómago. La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas. En el cardias y la región pilórica, las glándulas secretan moco. En el cuerpo del estómago, incluido el fondo, las glándulas contienen **células parietales** (**oxínticas**), las cuales secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco, así como **células principales** (**zimógenas**, **pépticas**), que secretan pepsinógenos (fig. 25-5). Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células presentes en los cuellos de las glándulas. Algunas de estas glándulas desembocan en una cámara común (**fosa gástrica**), la cual a su vez hace lo mismo en la superficie de la mucosa. Las células mucosas secretan moco junto con HCO_3^- en la superficie del epitelio entre las glándulas.

El estómago tiene abundante riego sanguíneo y linfático. La inervación parasimpática se deriva de los nervios vagos y, la simpática, del plexo celiaco.

ORIGEN Y REGULACIÓN DE LAS SECRECIONES GÁSTRICAS

El estómago añade un volumen importante de jugos digestivos a la comida. Al igual que la secreción salival, el estómago de hecho se prepara para recibir la comida antes de ingerirla realmente, durante la llamada fase cefálica, la cual puede estar influida por las preferencias alimentarias. En seguida, aparece una fase gástrica de la secreción; ella es cuantitativamente la más importante y, por último, hay una fase intestinal, una vez que el alimento ha salido del estómago. Cada fase es regulada de modo esencial por factores locales y distantes desencadenantes.

Las secreciones gástricas (cuadro 25-1) se originan en las glándulas presentes en la pared del estómago; éstas drenan hacia su luz y también en las células de la superficie que secretan principalmente moco y bicarbonato para proteger al estómago e impedir que se digiera a sí mismo, lo mismo que sustancias conocidas como péptidos "en trébol", los cuales estabilizan la capa de moco y bicarbonato.

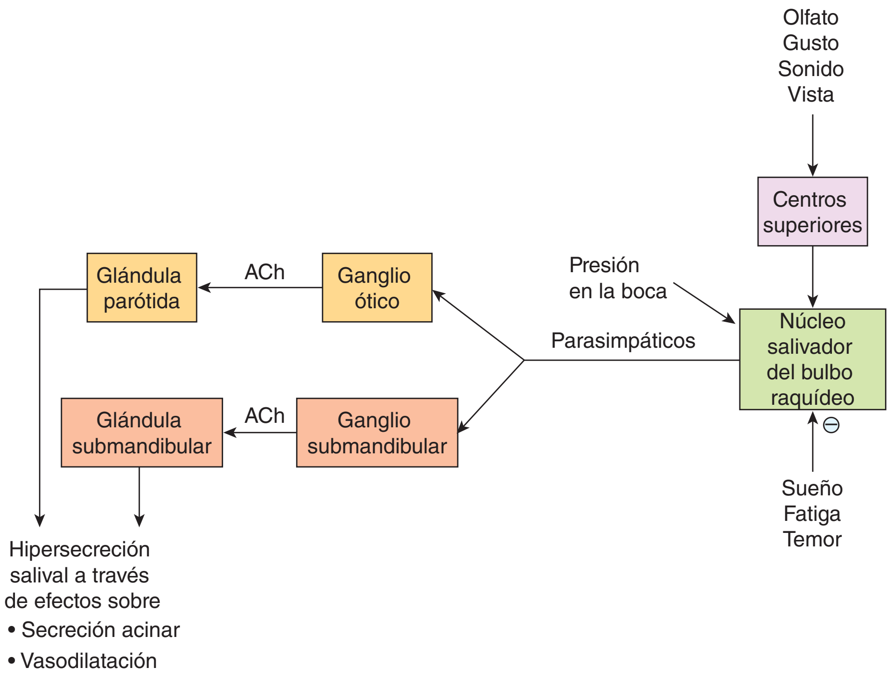


FIGURA 25-3 **Regulación de la secreción salival por el sistema nervioso parasimpático.** ACh, acetilcolina. Las glándulas sublinguales también producen saliva (no se incluyen), pero contribuyen en poca medida al flujo salival en reposo y estimulado. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

Las secreciones glandulares del son diferentes en diversas regiones del órgano. Las más características se derivan de las glándulas del fondo o del cuerpo del estómago. Éstas contienen células parietales distintivas, que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco, y las células principales, las cuales producen pepsinógenos y lipasa gástrica (fig. 25-5). El ácido secretado por las células parietales sirve para esterilizar la comida y también para comenzar la hidrólisis de macromoléculas alimentarias. El factor intrínseco es importante en la absorción subsiguiente de vitamina B_{12}, o coba-lamina. El pepsinógeno es el precursor de la pepsina, la cual inicia la digestión de proteínas. Asimismo, la lipasa comienza la digestión de los lípidos de los alimentos.

Se conocen tres estímulos principales para la secreción gástrica; cada uno de ellos desempeña una función específica en hacer concordar la tasa de secreción con las necesidades fisiológicas (fig. 25-6). La gastrina es una hormona liberada por las células G del antro gástrico

RECUADRO CLÍNICO 25-1

Úlcera péptica

En el ser humano, las úlceras gástrica y duodenal se relacionan principalmente con una destrucción de la barrera que normalmente impide la irritación y la autodigestión de la mucosa por las secreciones gástricas. La infección por la bacteria *Helicobacter pylori,* destruye esta barrera, lo mismo que el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que inhiben la producción de prostaglandinas y, como consecuencia, reducen la secreción de moco y HCO_3^-. Los NSAID se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la artritis. Una causa adicional de la ulceración es la excesiva y prolongada secreción de ácido. Un ejemplo de esto son las úlceras que se presentan en el **síndrome de Zollinger-Ellison**.

Este síndrome se observa en pacientes con gastrinomas. Estos tumores pueden presentarse en el estómago y el duodeno, pero la mayoría de ellos se forman en el páncreas. La gastrina produce hipersecreción prolongada de ácido y se presentan úlceras graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En las úlceras gástricas y duodenales, quizá se facilite la cicatrización mediante la inhibición de la secreción de ácido con fármacos, como el omeprazol y fármacos afines, que inhiben la bomba H^+-K^+-ATPasa ("inhibidores de la bomba de protones"). Si está presente, *H. pylori* puede ser erradicado con antibióticos y se tratan las úlceras provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos mediante la suspensión del uso de estos medicamentos o, cuando esto no es recomendable, por medio del tratamiento con el agonista de las prostaglandinas, misoprostol. Los gastrinomas a veces pueden resecarse quirúrgicamente.

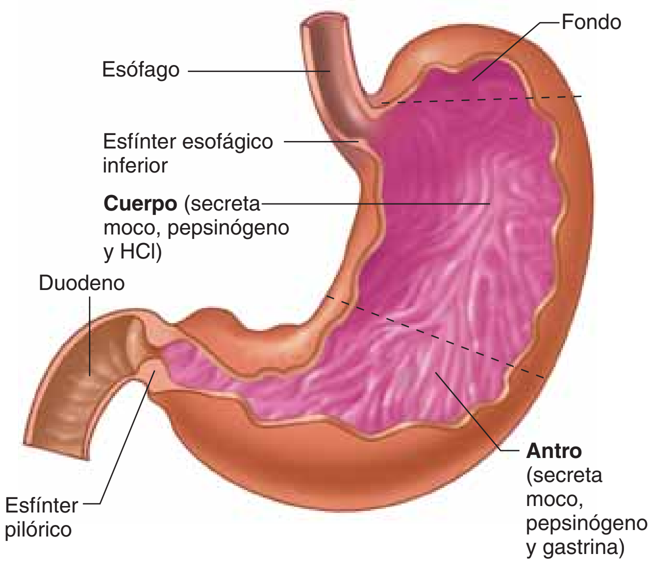

Fondo
Esófago
Esfínter esofágico inferior
Cuerpo (secreta moco, pepsinógeno y HCl)
Duodeno
Esfínter pilórico
Antro (secreta moco, pepsinógeno y gastrina)

FIGURA 25-4 **Anatomía del estómago.** Se enumeran entre paréntesis las principales secreciones del cuerpo y el antro del estómago. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*: *The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

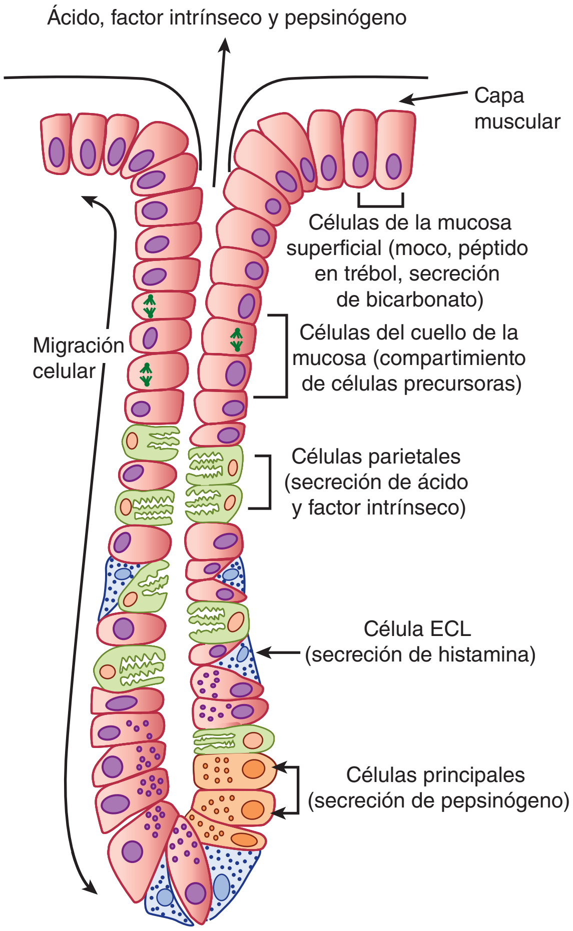

Ácido, factor intrínseco y pepsinógeno
Capa muscular
Células de la mucosa superficial (moco, péptido en trébol, secreción de bicarbonato)
Migración celular
Células del cuello de la mucosa (compartimiento de células precursoras)
Células parietales (secreción de ácido y factor intrínseco)
Célula ECL (secreción de histamina)
Células principales (secreción de pepsinógeno)

FIGURA 25-5 **Estructura de la glándula gástrica del fondo y el cuerpo del estómago.** Estas glándulas productoras de ácido y de pepsinógeno se designan como glándulas "oxínticas" en algunas fuentes. ECL, células semejantes a las células enterocromafines. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

tanto en respuesta a un neurotransmisor específico secretado por las terminaciones nerviosas entéricas, conocido como péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina, en respuesta a la presencia de oligopéptidos en la luz gástrica. Luego, la gastrina es transportada a través de la circulación sanguínea hasta las glándulas del fondo gástrico, donde se une a los receptores no sólo en las células parietales (y posiblemente las principales) para la secreción activa, sino también en las células semejantes a las células enterocromafines (ECL), las cuales se hallan en la glándula y liberan histamina, la cual también activa la secreción de la célula parietal al unirse a los receptores de histamina H_2. Por último, las células parietales y las principales también pueden ser estimuladas por la acetilcolina, la cual es liberada por las terminaciones nerviosas entéricas en el fondo gástrico.

Durante la fase cefálica de la secreción gástrica, la secreción es activada de manera predominante por los impulsos vagales los cuales se originan en la región encefálica conocida como complejo vagal dorsal, el cual coordina los impulsos provenientes de los centros superiores. Los impulsos vagales eferentes hacia el estómago liberan luego péptido liberador de gastrina y acetilcolina, iniciando con ello la función secretora. Sin embargo, antes que la comida entre en el estómago, hay algunos factores adicionales desencadenantes y, por tanto, es limitada la cantidad de secreción. Por otra parte, una vez ingerido el alimento, los componentes de la misma estimulan la liberación sustancial de gastrina y la presencia física de la comida también distiende el estómago y activa los receptores de la distensión, lo cual provoca un reflejo "vagovagal", así como uno local que intensifica más la secreción. La presencia de comida amortigua la acidez gástrica, lo cual, por lo demás, serviría de señal inhibidora de la retroalimentación para interrumpir la secreción consecutiva a la liberación de somatostatina, hormona inhibidora tanto de las células G como de las células semejantes a las células enterocromafines, y de la secreción por las propias células parietales (fig. 25-6). Esto quizá constituye un mecanismo decisivo por el cual se termina la secreción gástrica después que el alimento se desplaza desde el estómago hasta el intestino delgado.

Las células parietales gástricas tienen un alto grado de especialización en su tarea singular de secretar ácido concentrado (fig. 25-7). Las células están llenas de mitocondrias que suministran energía para impulsar la H,K-ATPasa apical, o bomba de protones, la cual desplaza los hidrogeniones fuera de la célula parietal, en contra de un gradiente de concentración de más de 1 millón de veces. En

CUADRO 25-1 **Contenido del jugo gástrico normal (estado de ayuno)**

Cationes: Na^+, K^+, Mg_2^+, H^+ (pH de aproximadamente 3.0)
Aniones: Cl^-, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-}
Pepsinas
Lipasa
Moco
Factor intrínseco

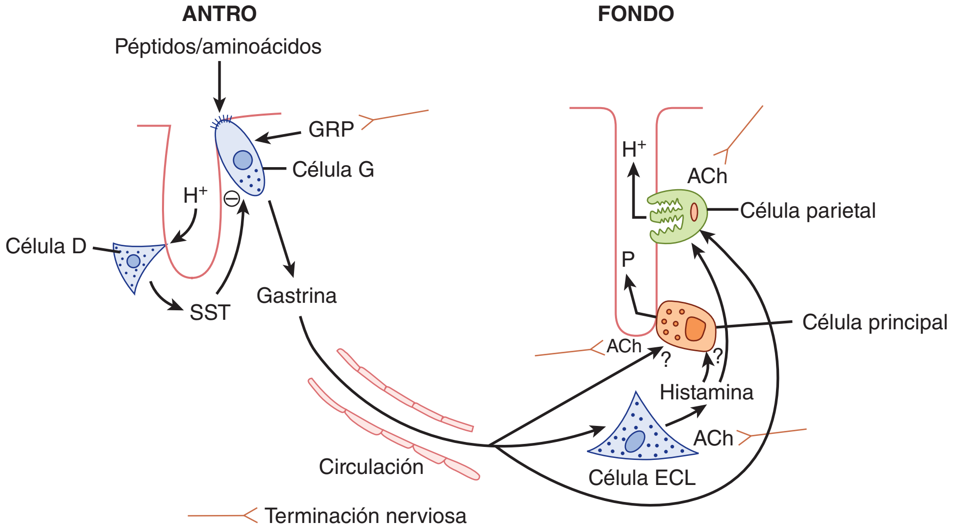


FIGURA 25-6 Regulación de la secreción de ácido gástrico y pepsina por mediadores solubles e impulsos neurales. La gastrina es liberada por las células G en reacción al péptido liberador de gastrina (GRP) y se desplaza por medio de la circulación sanguínea para influir en la actividad de las células de ECL y las células parietales. Las células ECL liberan histamina que también actúa en las células parietales. La acetilcolina (ACh), liberada de los nervios, es un agonista de las células ECL, las células principales y las parietales. No se han identificado en detalle otros agonistas específicos de las células parietales. La liberación de gastrina es regulada negativamente por la actividad luminal mediante liberación de la somatostatina (SST) por las células D antrales. P, pepsinógeno, GRP, péptido liberador de gastrina; ACh, acetilcolina; ECL, semejantes a las células enterocromafines. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

reposo, las bombas de protones están secuestradas dentro de la célula parietal en una serie de compartimientos de membrana, los cuales se conocen como tubulovesículas. Por otra parte, cuando la célula parietal comienza a secretar, estas vesículas se fusionan con las invaginaciones de la membrana apical, conocidas como canalículos, con amplificación sustancial del área de la membrana apical y con posicionamiento de las bombas de protones para comenzar la secreción de ácido **(fig. 25-8)**. La membrana apical contiene conductos de potasio, que suministran los iones potasio que se intercambian con hidrogeniones, así como los conductos de cloro que proporcionan la diferencia de iones para la secreción de HCl **(fig. 25-9)**. La generación de protones también se acompaña de la liberación de cantidades equivalentes de iones de bicarbonato hacia la circulación sanguínea que, como se verá, serán utilizados más tarde para neutralizar la acidez gástrica una vez efectuada su función (fig. 25-9).

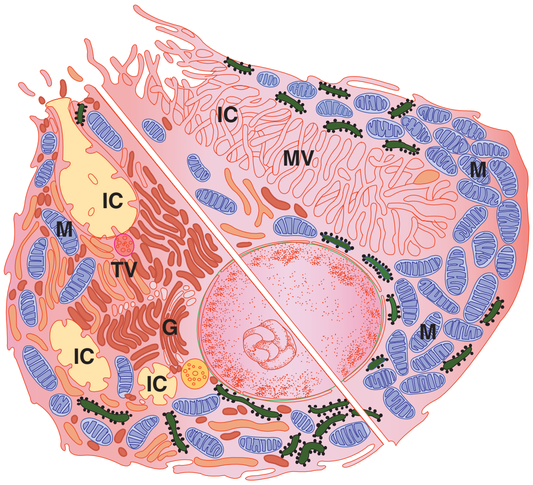


FIGURA 25-7 Esquema compuesto de una célula parietal que muestra el estado en reposo (*abajo a la izquierda*) y el estado activo (*arriba a la derecha*). La célula en reposo tiene canalículos intracelulares (IC), que desembocan en la membrana apical de la célula, y muchas estructuras tubulovesiculares (TV), en el citoplasma. Cuando la célula es activada, las estructuras tubulovesiculares se fusionan con la membrana celular y las microvellosidades (MV) se prolongan hacia los canalículos, de manera que aumenta de modo considerable el área de la membrana celular que entra en contacto con la luz gástrica. M, mitocondria; G, aparato de Golgi. (Con autorización de Ito S, Schofield GC: Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. J Cell Biol 1974, Nov;63(2Pt 1):(364-382.)

Cada uno de los tres agonistas de la célula parietal (gastrina, histamina y acetilcolina) se une a receptores diferentes en la membrana basolateral (fig. 25-8). La gastrina y la acetilcolina favorecen la secreción al elevar las concentraciones citosólicas de calcio libre, en tanto la histamina aumenta el 3´,5´-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. El efecto neto de estos segundos mensajeros es el transporte y los cambios morfológicos ya descritos. Sin embargo, es importante tener presente que las dos vías diferentes para la activación son sinérgicas y tienen un efecto más que aditivo sobre las tasas de secreción, cuando están presentes de manera simultánea histamina más gastrina, o acetilcolina, o las tres. La importancia fisiológica de este sinergismo es la posibilidad de estimular altas tasas de secreción con cambios relativamente pequeños en la disponibilidad de cada uno de los estímulos. El sinergismo tiene importancia terapéutica en virtud de que la secreción puede inhibirse de manera notable mediante el bloqueo de la acción de sólo uno de los factores desencadenantes (más a menudo el de la histamina, a través de los antagonistas de H_2, los cuales son fármacos ampliamente utilizados para tratar los efectos adversos de la secreción gástrica excesiva, como lo es el reflujo.

La secreción gástrica añade unos 2.5 L/día al contenido intestinal. Sin embargo, pese a su volumen sustancial y control delicado, las secreciones gástricas son indispensables para la digestión y la absorción

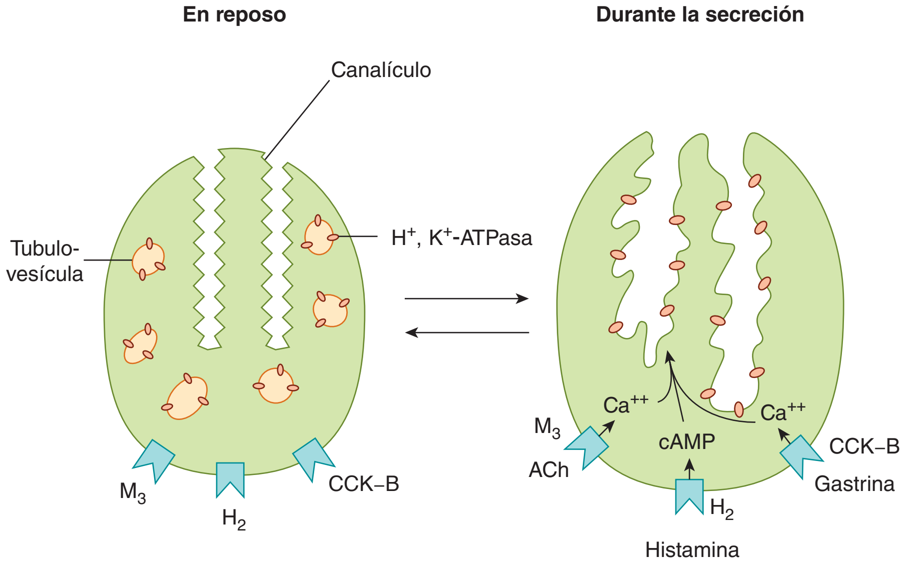

En reposo
Durante la secreción
Canalículo
Tubulo-vesícula
H^+, K^+-ATPasa
M_3
H_2
CCK–B
Ca^{++}
Ca^{++}
cAMP
M_3
ACh
H_2
Histamina
CCK–B
Gastrina

FIGURA 25-8 Receptores de la célula parietal y representación esquemática de los cambios morfológicos ilustrados en la figura 25-7. La amplificación del área de superficie apical se acompaña de una mayor densidad de moléculas de H^+, K^+-ATPasa en este lugar. Obsérvese que la acetilcolina (ACh) y la gastrina señalizan a través del calcio, en tanto la histamina señaliza a través del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). CCK-B, colecistocinina B; (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

completa de una comida, con la excepción de la absorción de cobalamina. Esto ilustra una faceta importante de la fisiología digestiva, es decir, el hecho de que la capacidad de digestión y absorción notablemente superan las necesidades normales. Por otra parte, si se reduce por largo tiempo la secreción gástrica, los individuos pueden manifestar mayor susceptibilidad a las infecciones adquiridas por la vía oral.

SECRECIÓN PANCREÁTICA

El jugo pancreático contiene enzimas, las cuales son de primordial importancia en la digestión (cuadro 25-2). Su secreción es controlada en parte por un mecanismo reflejo y, parcialmente, por las hormonas gastrointestinales secretina y colecistocinina (CCK).

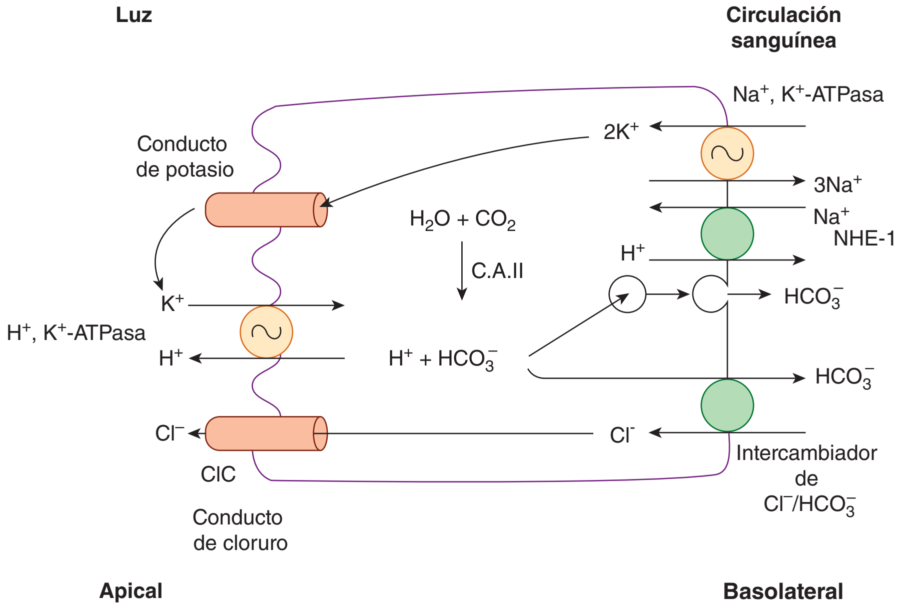

Luz
Circulación sanguínea
Na^+, K^+-ATPasa
$2K^+$
$3Na^+$
Na^+
NHE-1
H^+
HCO_3^-
HCO_3^-
Conducto de potasio
$H_2O + CO_2$
C.A.II
K^+
H^+, K^+-ATPasa
H^+
$H^+ + HCO_3^-$
Cl^-
Cl^-
ClC
Conducto de cloruro
Intercambiador de Cl^-/HCO_3^-
Apical
Basolateral

FIGURA 25-9 Proteínas de transporte de iones de las células parietales. Los protones son generados en el citoplasma por la acción de la anhidrasa carbónica II (C.A. II). Los iones de bicarbonato son exportados desde el polo basolateral de la célula mediante fusión de las vesículas o a través de un intercambiador de cloruro-bicarbonato. El intercambiador de sodio/hidrógeno, NHE1 , en la membrana basolateral es considerado por expertos como un transportador "de acción interna" que conserva el pH intracelular, incluso si priva el metabolismo celular durante el estado sin estimulación. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*, McGraw-Hill, 2006.)

CUADRO 25-2 **Principales enzimas digestivas**[a]

Origen	Enzima	Activador	Sustrato	Función catalítica o productos
Glándulas salivales	Amilasa α-salival	Cl^-	Almidón	Hidroliza los enlaces 1:4α, producción de dextrinas α-límite, maltotriosa y maltosa
Estómago	Pepsinas (pepsinógenos)	HCl	Proteínas y polipéptidos	Desdoblan enlaces peptídicos adyacentes a los aminoácidos aromáticos
	Lipasa gástrica		Triglicéridos	Ácidos grasos y glicerol
Páncreas exocrino	Tripsina (tripsinógeno)	Enteropeptidasa	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos (arginina o lisina)
	Quimotripsinas (quimotripsinógenos)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxilo de aminoácidos aromáticos
	Elastasa (proelastasa)	Tripsina	Elastinas, algunas otras proteínas	Desdobla enlaces en el lado carboxilo de aminoácidos alifáticos
	Carboxipeptidasa A (procarboxipeptidasa A)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxilo-terminal que tienen cadenas laterales alifáticas aromáticas o ramificadas
	Carboxipeptidasa B (procarboxipeptidasa B)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxilo-terminal que tienen cadenas laterales básicas
	Colipasa (procolipasa)	Tripsina	Gotitas de grasa	Liga la lipasa pancreática a las gotitas de aceite en presencia de los ácidos biliares
	Lipasa pancreática	…	Triglicéridos	Monoglicéridos y ácidos grasos
	Éster de colesterol hidrolasa	…	Ésteres de colesteril	Colesterol
	Amilasa α-pancreática	Cl^-	Almidón	Igual que la amilasa α-salival
	Ribonucleasa	…	RNA	Nucleótidos
	Desoxirribonucleasa	…	DNA	Nucleótidos
	Fosfolipasa A_2 (pro-fosfolipasa A_2)	Tripsina	Fosfolípidos	Ácidos grasos y lisofosfolípidos
Mucosa intestinal	Enteropeptidasa	…	Tripsinógeno	Tripsina
	Aminopeptidasas	…	Polipéptidos	Desdoblan aminoácidos aminoterminales de péptidos
	Carboxipeptidasas	…	Polipéptidos	Desdobla aminoácido carboxilo-terminal de péptido
	Endopeptidasas	…	Polipéptidos	Desdobla entre residuos en la porción media de péptidos
	Dipeptidasas	…	Dipéptidos	Dos aminoácidos
	Maltasa	…	Maltosa, maltotriosa,	Glucosa
	Lactasa	…	Lactosa	Galactosa y glucosa
	Sacarasa[b]	…	Sacarosa; también maltotriosa y maltosa	Fructosa y glucosa
	Isomaltasa[b]	…	Dextrinas α-límite, maltosa, maltotriosa	Glucosa
	Nucleasa y enzimas afines	…	Ácidos nucleicos	Pentosas y bases de purina y pirimidina
Citoplasma de células de la mucosa	Peptidasas diversas	…	Dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos	Aminoácidos

[a] Las proenzimas correspondientes, donde es pertinente, se muestran entre paréntesis

[b] La sacarasa y la isomaltasa son subunidades separadas de una sola proteína.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La porción del páncreas que secreta jugo pancreático es una glándula alveolar (acinar) compuesta parecida a las glándulas salivales. Los gránulos que contienen las enzimas digestivas (**gránulos de zimógeno**) se forman en la célula y son descargados por exocitosis (cap. 2) de los vértices de la célula hacia las luces de los conductos pancreáticos (fig. 25-10). Los canículos de los conductos pequeños confluyen en un solo conducto (conducto pancreático de Wirsung), el cual suele unirse al colédoco para formar la ampolla de Vater (fig. 25-11). La ampolla desemboca en la papila duodenal y su orificio es envuelto por el esfínter de Oddi. Algunos individuos tienen un conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini), el cual entra en una porción más proximal del duodeno.

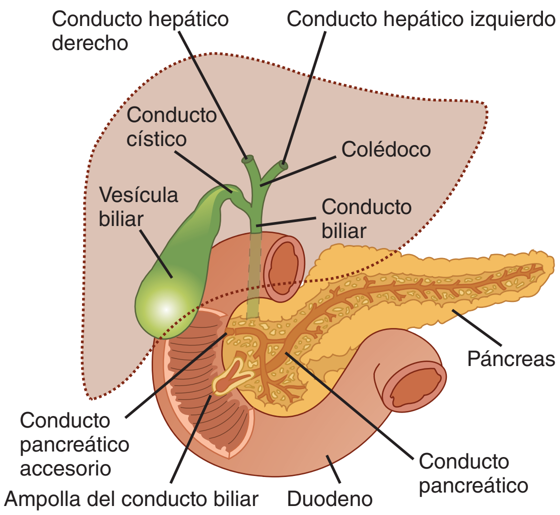

Conducto hepático derecho
Conducto hepático izquierdo
Conducto cístico
Colédoco
Vesícula biliar
Conducto biliar
Páncreas
Conducto pancreático accesorio
Ampolla del conducto biliar
Duodeno
Conducto pancreático

FIGURA 25-11 Conexiones de los conductos de la vesícula biliar, el hígado y el páncreas. (Adaptada de Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR: *Textbook of Physiology and Biochemistry*, 9th ed. Churchill Livingstone, 1976.)

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

Éste es alcalino (cuadro 25-3) y posee un elevado contenido de HCO_3^- (aproximadamente 113 meq/L en comparación con 24 meq/L en el plasma). Cada día se secretan alrededor de 1 500 ml de jugo pancreático. Los jugos biliares e intestinales también son neutrales o alcalinos y estas tres secreciones neutralizan el ácido gástrico, con lo cual se incrementa el pH del contenido duodenal de 6.0 a 7.0. Para el tiempo en que el quimo llega al yeyuno, su pH es casi neutral, pero en escasas ocasiones el contenido intestinal es alcalino.

El jugo pancreático contiene también diversas enzimas digestivas, pero muchas de ellas son liberadas en forma inactiva para ser activadas cuando llegan al interior (luz) del intestino (consúltese el capítulo 26). Las enzimas son activadas después del desdoblamiento proteolítico por acción de la tripsina, que constituye en sí una proteasa pancreática liberada en la forma de un precursor inactivo (tripsinógeno).

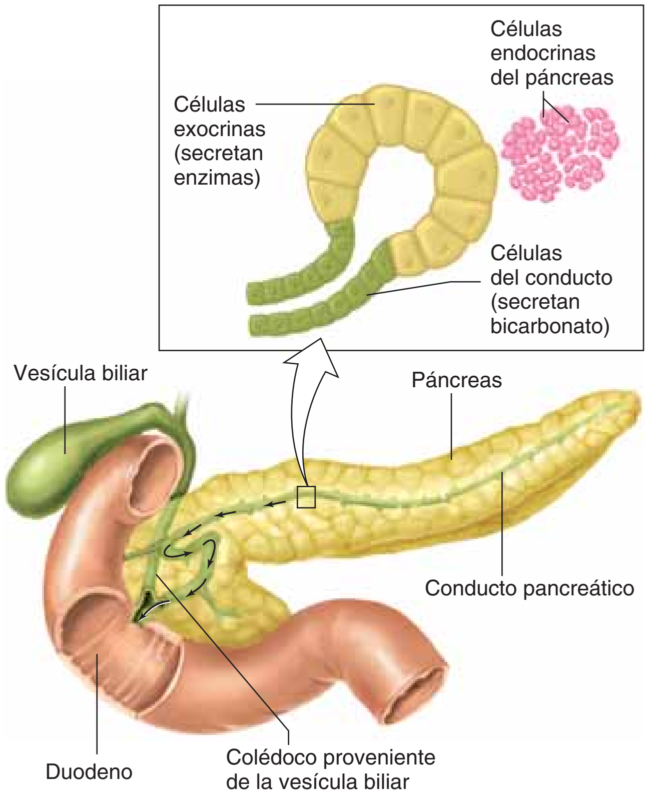

Células endocrinas del páncreas
Células exocrinas (secretan enzimas)
Células del conducto (secretan bicarbonato)
Vesícula biliar
Páncreas
Conducto pancreático
Duodeno
Colédoco proveniente de la vesícula biliar

FIGURA 25-10 Estructura del páncreas. (Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008.)

Es evidente el peligro potencial de la liberación de una pequeña cantidad de tripsina hacia el páncreas; la reacción en cadena resultante produciría enzimas activas que podrían digerir dicho órgano. Por tanto, no sorprende que el páncreas normalmente contenga un inhibidor de la tripsina.

Otra enzima activada por la tripsina es la fosfolipasa A_2. Esta enzima desdobla un ácido graso de la fosfatidilcolina, formando así lisofosfatidilcolina. Ésta lesiona las membranas celulares. Se ha propuesto una hipótesis, en la cual en la **pancreatitis aguda**, una enfermedad grave y a veces letal, la fosfolipasa A_2 es activada prematuramente en los conductos pancreáticos, con la formación de lisofosfatidilcolina a partir de fosfatidilcolina que es un componente normal de la bilis. Esto produce la destrucción del tejido pancreático y la necrosis del tejido adiposo circundante.

En las situaciones normales, pequeñas cantidades de enzimas digestivas pancreáticas se filtran hacia la circulación, pero en la pancreatitis aguda, se elevan de modo notable las concentraciones de enzimas digestivas en la circulación sanguínea. Por tanto, la valoración de la concentración plasmática de amilasa o lipasa es útil para el diagnóstico de la enfermedad.

CUADRO 25-3 Composición del jugo pancreático humano normal

Cationes: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} (pH de aproximadamente 8.0)
Aniones: HCO_3^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}
Enzimas digestivas (cuadro 25–1; 95% de la proteína en el jugo)
Otras proteínas

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE JUGO PANCREÁTICO

La secreción del jugo pancreático está sujeta sobre todo a control hormonal. La secretina actúa sobre los conductos pancreáticos y produce una secreción copiosa de un jugo pancreático muy alcalino, el cual es rico en HCO_3^- y deficiente en enzimas. El efecto en las células de los conductos se debe a un incremento en el cAMP intracelular. La secretina también estimula la secreción de bilis. La colecistocinina actúa sobre las células acinares y causa la liberación de gránulos de zimógeno y la producción de jugo pancreático rico en enzimas, pero con volumen reducido. Su efecto es mediado por la fosfolipasa C (cap. 2).

En la figura 25-12 se muestra la respuesta a la secretina intravenosa. Obsérvese que conforme aumenta el volumen de secreción pancreática, desciende su concentración de cloro y se incrementa su concentración de HCO_3^-. Aunque este último es secretado en los conductos pequeños, se resorbe en los conductos grandes en intercambio por cloro (fig. 25-13). La magnitud del intercambio es inversamente proporcional a la tasa de flujo.

Al igual que la colecistocinina, la acetilcolina actúa sobre las células acinares a través de la fosfolipasa C y produce la descarga de gránulos de zimógeno, en tanto la estimulación de los vagos genera secreción de una pequeña cantidad de jugo pancreático rico en enzimas. Se dispone de pruebas indicativas de una secreción refleja condicionada, mediada por fibras vagales, para la secreción de jugo pancreático en respuesta a la vista o el olfato del alimento.

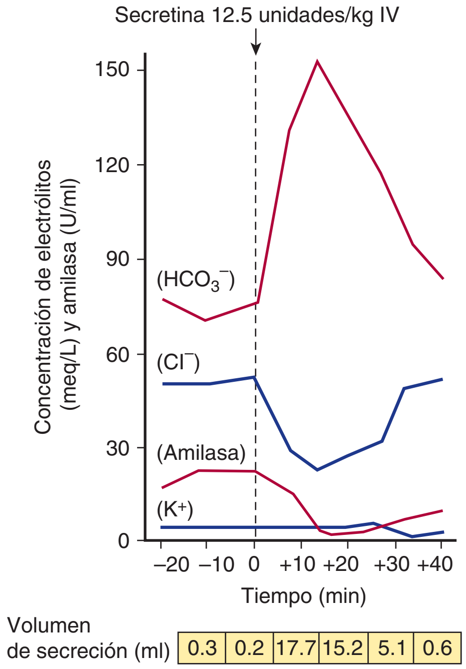


FIGURA 25-12 Efecto de una sola dosis de secretina sobre la composición y el volumen del jugo pancreático en seres humanos. Se destacan los cambios recíprocos en las concentraciones de cloruro y bicarbonato después de la introducción de secretina en goteo endovenoso. La disminución de la concentración de amilasa refleja la dilución conforme aumenta el volumen de jugo pancreático.

SECRECIÓN BILIAR

Una secreción adicional importante para la función digestiva, la bilis, se origina en el hígado. Los ácidos biliares que contiene son importantes para digerir y absorber los lípidos. Además, la bilis sirve de líquido excretor decisivo, mediante el cual el organismo elimina los productos terminales liposolubles del metabolismo, así como los xenobióticos liposolubles. La bilis es la única vía por la cual el organismo puede deshacerse del colesterol (sea en su forma natural o tras su conversión en ácidos biliares). En este capítulo y en el siguiente, se describe la función de la bilis como líquido digestivo. En el capítulo 28, se presenta un análisis más general de las funciones transportadoras y metabólicas del hígado.

Bilis

Ésta se encuentra constituida por ácidos biliares, pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático. Cada día se secretan aproximada-

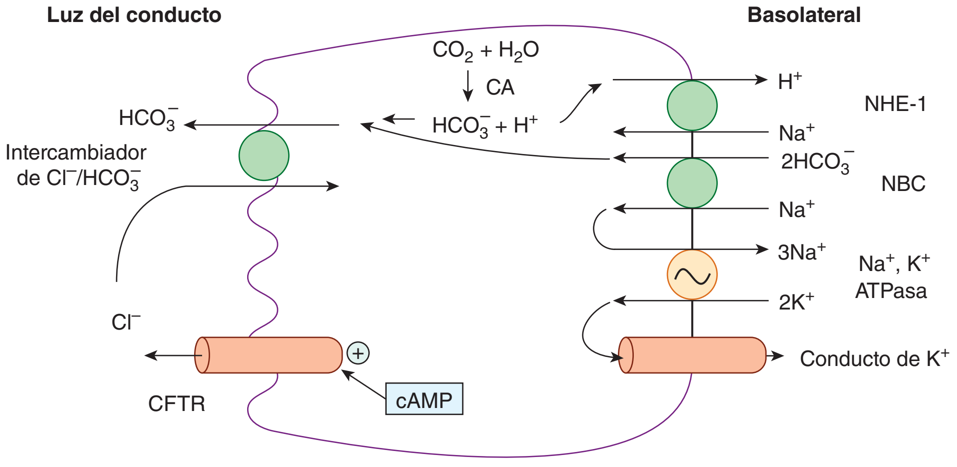


FIGURA 25-13 Vías de transporte iónico presentes en las células de los conductos pancreáticos. CA, anhidrasa carbónica; NHE-1, intercambiador de sodio-hidrógeno 1; NBC, cotransportador de sodio y bicarbonato. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*, McGraw-Hill, 2006.)

mente 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego son excretados de nuevo por el hígado (**circulación enterohepática**).

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares**, bilirrubina y biliverdina, confieren el color amarillo dorado a la bilis. En el capítulo 28, se describe con detalle la formación de estos productos de desintegración de la hemoglobina. Al considerar a la bilis como una secreción que interviene en la digestión, destacan los **ácidos biliares** que constituyen sus elementos más importantes. El organismo los sintetiza a partir del colesterol y los secreta en la bilis conjugados con glicina o taurina, un derivado de la cisteína.

En la figura 25-14 se enuncian los cuatro ácidos biliares principales que se encuentran en el ser humano. En común con la vitamina B, el colesterol, diversas hormonas esteroideas y los glucósidos digitálicos, los ácidos biliares contienen el núcleo esteroideo (cap. 20). Los dos principales ácidos biliares (primarios), los cuales se forman en el hígado, corresponden al ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. En el colon, las bacterias convierten ácido cólico en ácido desoxicólico, y el ácido quenodesoxicólico, en ácido litocólico. Además, se forman pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico a partir del ácido quenodesoxicólico. El ácido ursodesoxicólico es un tautómero de ácido quenodesoxicólico en la posición 7. Dada su formación por acción bacteriana, los ácidos desoxicólico, litocólico y ursodesoxicólico se denominan ácidos biliares secundarios.

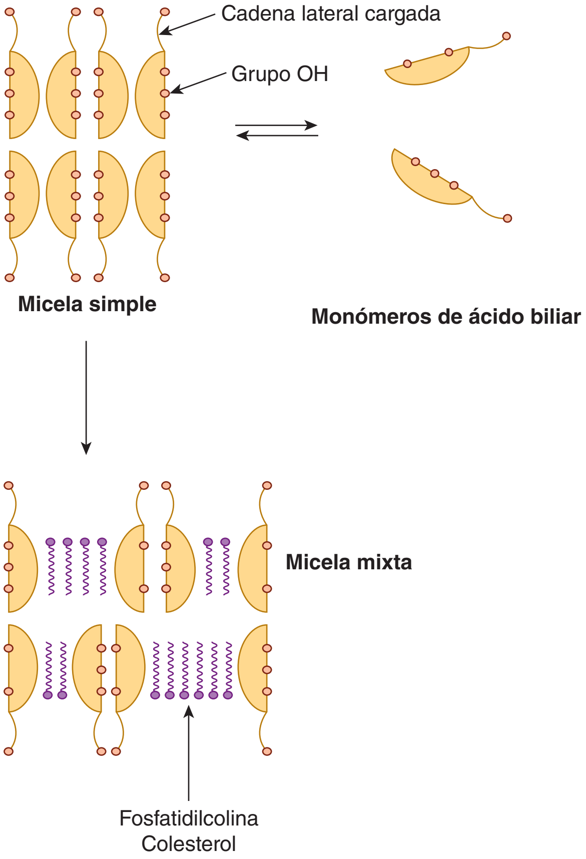


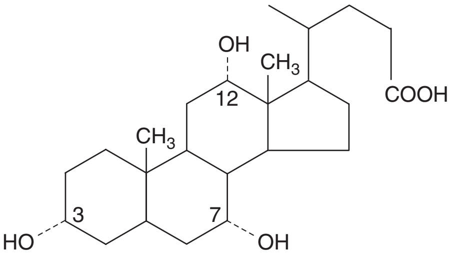
FIGURA 25-15 Formas físicas adoptadas por los ácidos biliares en solución. Se muestran las micelas en corte transversal y de hecho se considera que son de forma cilíndrica. Las micelas mixtas de ácidos biliares presentes en la bilis hepática también incorporan colesterol y fosfatidilcolina. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

Las sales biliares realizan varias acciones importantes: reducen la tensión superficial y, junto con los fosfolípidos y los monoglicéridos, intervienen en la emulsificación de los líquidos como preparación para su digestión y absorción en el intestino delgado (cap. 26). Son **anfipáticas**, es decir, tienen dominios hidrófilos e hidrófobos; una superficie de la molécula es hidrófila por cuanto el enlace peptídico polar y los grupos carboxilo e hidroxilo se encuentran en otra superficie; en tanto, la otra superficie es hidrófoba. Como consecuencia, las sales biliares tienden a formar discos cilíndricos denominados **micelas** (fig. 25-15). Las porciones hidrófilas de las sales biliares están dirigidas hacia fuera y, las partes hidrófobas, hacia dentro. Por encima de una determinada concentración, denominada **concentración micelar crítica**, todas las sales biliares añadidas a una solución forman micelas. Noventa a noventa y cinco por ciento de las sales biliares se absorbe en el intestino delgado.

Los ácidos biliares, una vez desconjugados, se absorben por medio de difusión no iónica, pero muchos son absorbidos en sus formas conjugadas, en el íleon terminal (fig. 25-16) por un sistema de cotransporte extraordinariamente eficiente de sodio-sales biliares (ABST, *bile salt cotransport system*), cuya actividad es impulsada de modo secundario por la baja concentración de sodio intracelular establecida por la ATPasa de sodio y potasio basolateral.

El cinco a 10% restante de las sales biliares entra en el colon y es convertido en sales de ácido desoxicólico y ácido litocólico. El litocolato es relativamente insoluble y se excreta principalmente en las heces; sólo 1% se absorbe. Sin embargo, el desoxicolato sí se absorbe.

Las sales biliares absorbidas son transportadas de nuevo al hígado en la vena porta y vuelven a excretarse en la bilis (circulación enterohepática) (fig. 25-16). Aquellas que se eliminan en las heces, son restituidas por la síntesis hepática; la tasa normal de síntesis de sales biliares es de 0.2 a 0.4 g/día. El fondo común total de sales biliares de aproximadamente 3.5 g se recicla de manera repetida a través de la circulación enterohepática; se ha calculado que todo el fondo común se recicla dos veces por comida y de seis a ocho veces por día.



Ácido cólico

	Grupo en la posición 3	7	12	Porcentaje en la bilis humana
Ácido cólico	OH	OH	OH	50
Ácido quenodesoxicólico	OH	OH	H	30
Ácido desoxicólico	OH	H	OH	15
Ácido litocólico	OH	H	H	5

FIGURA 25-14 Ácidos biliares humanos. Los números en la fórmula del ácido cólico designan las posiciones del anillo esteroideo.

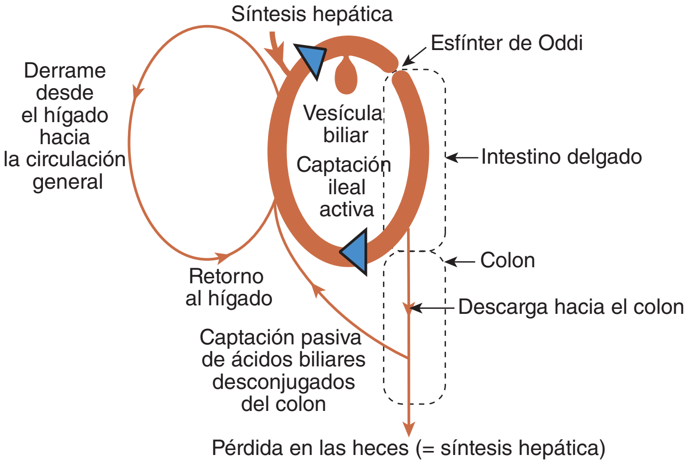

Síntesis hepática
Esfínter de Oddi
Derrame desde el hígado hacia la circulación general
Vesícula biliar
Captación ileal activa
Intestino delgado
Colon
Retorno al hígado
Descarga hacia el colon
Captación pasiva de ácidos biliares desconjugados del colon
Pérdida en las heces (= síntesis hepática)

FIGURA 25-16 Aspectos cuantitativos de la circulación de los ácidos biliares. La mayor parte del fondo común de ácidos biliares circula entre el intestino delgado y el hígado. Una minoría de dicho fondo se encuentra en la circulación general (debido a la captación hepatocítica incompleta desde la sangre portal) o se libera hacia el colon y se pierde en las heces. La pérdida fecal debe ser equivalente a la síntesis hepática de ácidos biliares en estado de equilibrio. (Adaptada de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006.)

CUADRO 25-4 Recambio diario de agua (ml) en el tubo digestivo

Ingerida		2 000
Secreciones endógenas		7 000
Glándulas salivales	1 500	
Estómago	2 500	
Bilis	500	
Páncreas	1 500	
Intestino	+1 000	
	7 000	
Ingresos totales		9 000
Reabsorbida		8 800
Yeyuno	5 500	
Íleon	2 000	
Colon	+1 300	
	8 800	
Balance en las heces		200

Datos de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption*. American Gastroenterological Society, 1976.

TRANSPORTE INTESTINAL DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS

El intestino en sí proporciona un ambiente líquido en el cual pueden ocurrir los procesos de digestión y absorción. Luego, cuando se ha acumulado la comida, el líquido utilizado durante la digestión y la absorción es requerido de nuevo por el transporte a través del epitelio con el propósito de evitar la deshidratación. El agua se desplaza de manera pasiva hacia dentro y hacia fuera de la luz gastrointestinal, impulsada por gradientes electroquímicos establecidos por el transporte activo de iones y otros solutos. En el periodo subsiguiente a una comida, gran parte de la recaptación de líquido es impulsada por el transporte acoplado de nutrientes, como la glucosa, con iones sodio. En el lapso entre los alimentos, los mecanismos de absorción se centran de modo exclusivo en torno a los electrólitos. En los dos casos, los flujos de líquido secretado en gran parte son impulsados por el transporte activo de iones de cloruro hacia la luz, aunque en general todavía predomina la absorción.

En el cuadro 25-4 se resume el equilibrio global de agua en el tubo digestivo. Cada día se presenta a los intestinos alrededor de 2 000 ml de líquido ingerido más 7 000 ml de secreciones de la mucosa del tubo digestivo y de las glándulas que desembocan en el mismo. Noventa y nueve por ciento de este líquido se reabsorbe y hay una pérdida diaria de éste de sólo 200 ml en las heces.

En el intestino delgado, el transporte activo secundario de sodio es importante para lograr la absorción de glucosa, algunos aminoácidos y otras sustancias, como los ácidos biliares (véase antes). Por lo contrario, la presencia de glucosa en la luz intestinal facilita la reabsorción de sodio. En el periodo interdigestivo, cuando no existen nutrientes en la luz intestinal, se absorben sodio y cloruro de manera conjunta desde la luz, mediante la actividad acoplada de un intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) y de un intercambiador de cloruro-bicarbonato en la membrana apical, en un llamado mecanismo electroneutral (fig. 25-17). Luego le sigue el agua para mantener un equilibrio osmótico. Es más, en el colon, se expresa un mecanismo electrógeno adicional para la absorción de sodio, sobre todo en el colon distal. En este mecanismo, el sodio entra por la membrana apical a través de un conducto epitelial de sodio (ENaC) que es idéntico al expresado en el túbulo distal del riñón (fig. 25-18). Esto apuntala la propiedad del colon para deshidratar las heces y asegura que el organismo pierda sólo una pequeña porción de la carga de líquido que se utiliza diariamente para la digestión y la absorción de las comidas. Luego de una dieta baja en sal, el incremento de la expresión del conducto epitelial de sodio en respuesta a la aldosterona, aumenta la habilidad para recuperar el sodio de las heces.

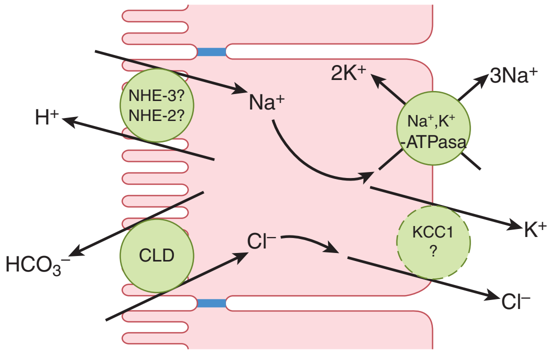


FIGURA 25-17 Absorción electroneutral de cloruro de sodio (NaCl) en el intestino delgado y el colon. El cloruro de sodio ingresa a través de la membrana apical por medio de la actividad acoplada de un intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) y uno de cloruro-bicarbonato (CLD). Un supuesto cotransportador del potasio/cloruro (KCC1) en la membrana basolateral se encarga de la salida de cloruro, en tanto el sodio es "sacado" por la Na, K-ATPasa.

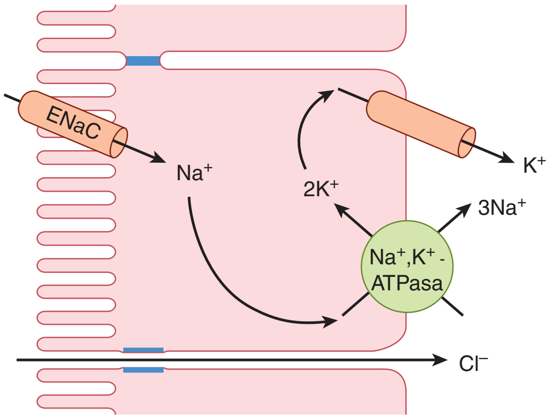


FIGURA 25-18 Absorción electrógena de sodio en el colon. El sodio entra en la célula epitelial a través de los conductos epiteliales para el sodio (ENaC), y existe la vía de la Na, K-ATPasa.

Pese al predominio de los mecanismos de absorción, la secreción ocurre de manera constante en todo el intestino delgado y el colon para ajustar la fluidez local de contenido intestinal según sea necesario para la mezcla, la difusión y el desplazamiento del alimento y sus residuos, a todo lo largo del tubo digestivo. El cloruro normalmente entra en los enterocitos desde el líquido intersticial a través de cotransportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ presentes en sus membranas basolaterales (fig. 25-19) y el cloruro es secretado luego hacia la luz intestinal a través de los conductos regulados por diversas proteínas cinasas. El conducto del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el cual está alterado en la fibrosis quística, es más importante desde el punto de vista cuantitativo y es activado por la proteína cinasa A y, por tanto, por el cAMP (Recuadro clínico 25-2).

El agua se desplaza hacia dentro o hacia fuera del intestino hasta que la presión osmótica del contenido intestinal iguala la del plasma. La osmolalidad del contenido duodenal puede ser hipertónica o hipotónica, lo cual depende de la comida ingerida, pero para el tiem-

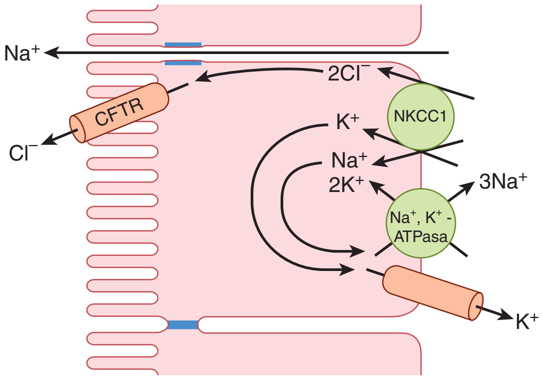


FIGURA 25-19 Secreción de cloruro en el intestino delgado y el colon. La captación de cloruro ocurre a través del cotransportador de sodio/potasio/2 cloruros (NKCC1). La salida de cloruro es a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y también tal vez mediante otros conductos de cloruro, los cuales no se muestran.

RECUADRO CLÍNICO 25-2

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica secretora grave que a menudo se presenta en epidemias vinculadas con desastres naturales en los cuales se violan los procedimientos de higiene normales. Al igual que otras enfermedades diarreicas secretoras originadas por bacterias y virus, el cólera produce una morbimortalidad importante, sobre todo en los jóvenes y en los países en vías de desarrollo. La concentración de cAMP en las células del epitelio intestinal aumenta en el cólera. El bacilo del cólera se mantiene en la luz intestinal, pero genera una toxina que se une a los receptores de gangliósido GM-1 en la membrana apical de las células del epitelio intestinal; esto permite que parte de la subunidad A (péptido A^1) de la toxina ingrese a la célula. El péptido A^1 fija difosfato de adenosina de ribosa a la subunidad α de G^S, con lo cual inhibe su actividad de GTPasa (cap. 2). Por tanto, la proteína G activada de manera inespecífica produce la estimulación prolongada de la adenilil ciclasa y un notable aumento en la concentración intracelular de cAMP. Además del incremento de la secreción de cloruros, la función del transportador intercambiador de sodio-hidrógeno de la mucosa para iones sodio está reducida, disminuyendo con ello la absorción de cloruro de sodio. El incremento resultante en los electrólitos y el agua del contenido intestinal produce la diarrea. Sin embargo, no son afectadas la bomba de Na, K^+-ATPasa ni el cotransportador de Na^+/glucosa, de manera que la reabsorción acoplada de glucosa de iones sodio no se altera a causa del defecto.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las medidas contra el cólera son más bien de sostén, porque al final la infección desaparecerá, aunque en ocasiones se usan antibióticos. La estrategia terapéutica más importante es la reposición de grandes volúmenes de líquidos, junto con electrólitos, perdidos por las heces, para evitar la deshidratación. El volumen de heces diario puede ser incluso de 20 litros. Cuando se dispone de abastos estériles, es posible reponer por vía endovenosa y cómoda líquidos y electrólitos. Sin embargo, a menudo es imposible en casos de una epidemia. En vez de ello, con la actividad persistente de un cotransportador de sodio/glucosa se cuenta con una base fisiológica para la reposición de sodio y agua perdidos, y para ello habrá que administrar por vía oral soluciones que contengan cloruro de sodio y glucosa. También son útiles en el tratamiento de la diarrea, cereales que contienen carbohidratos a los que se agrega sal de mesa. La solución de rehidratación oral, una mezcla preempacada de azúcar y sal de mesa que se disolverá en agua, es un remedio sencillo que ha aminorado en forma impresionante la mortalidad en las epidemias de cólera y otros cuadros diarreicos en países en desarrollo.

po en que el alimento ingresa al yeyuno, su osmolalidad es parecida a la del plasma. Esta osmolalidad se conserva en el resto del intestino delgado; las partículas osmóticamente activas producidas por la digestión son retiradas mediante absorción y el agua es desplazada pasivamente fuera del intestino a través del gradiente osmótico generado de esta manera. En el colon, el ion sodio es bombeado fuera y el agua se desplaza de manera pasiva con el mismo, de nuevo mediante el gradiente osmótico. Los **catárticos salinos**, como el sulfato de magnesio, son sales que se absorben de modo deficiente y retienen su equivalente osmótico de agua en el intestino, lo cual eleva el volumen intestinal y, como consecuencia, con un efecto laxante.

Parte del ion potasio es secretado hacia la luz intestinal, sobre todo como un componente del moco. Los conductos del ion potasio se hallan en la membrana del lumen y también en la basolateral de los enterocitos y el colon; de esta manera, se secreta potasio hacia el colon. Además, este ion se desplaza pasivamente a través de su gradiente electroquímico. La acumulación de ion potasio en el colon es neutralizada parcialmente por la bomba H^+, K^+-ATPasa que opera en la membrana luminal de las células del colon distal, con el consiguiente transporte activo de iones potasio hacia las células. No obstante, la pérdida de líquidos ileales y colónicos en la diarrea crónica puede causar hipopotasemia grave. Cuando el aporte alimentario de potasio es elevado por un periodo prolongado, aumenta la secreción de aldosterona y una mayor cantidad de este elemento entra a la luz colónica. Esto se debe en parte a la aparición de más bombas de Na, K^+-ATPasa en las membranas basolaterales de las células, con el aumento del potasio intracelular y la difusión de éste a través de las membranas luminales de las células.

REGULACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO

Las diversas funciones del tubo digestivo, que comprenden secreción, digestión y absorción (cap. 26) y motilidad (cap. 27) deben ser controladas de una manera integrada para asegurar una asimilación exigente de los nutrientes después de una comida. Se conocen tres modalidades principales para la regulación del sistema digestivo; éstas operan de una manera complementaria y aseguran la función apropiada. En primer lugar, la regulación **endocrina** es mediada por la liberación de hormonas originada por factores desencadenantes relacionados con la comida. Estas hormonas son transportadas a través de la circulación sanguínea y modifican la actividad de un segmento distante del tubo digestivo, un órgano que drena hacia el mismo (p. ej., el páncreas), o ambos. En primer lugar, algunos mediadores similares no son tan estables que persistan en la circulación sanguínea, pero en cambio modifican la función de las células en la zona local donde son liberados, de una manera **paracrina**. Por último, el sistema intestinal está dotado de extensas conexiones neurales. Éstas comprenden las conexiones con el sistema nervioso central (**inervación extrínseca**), pero también la actividad de un **sistema nervioso entérico** en gran parte autónomo que comprende las neuronas tanto sensoriales como secretoras-motrices. El sistema nervioso entérico integra los impulsos centrales que van al intestino, pero también puede regular de manera independiente la función intestinal en respuesta a cambios en el medio luminal. En algunos casos, la misma sustancia puede mediar el control por vías endocrinas, paracrinas y neurocrinas (p. ej., véase adelante colecistocinina).

HORMONAS PARACRINAS

Los polipéptidos biológicamente activos secretados por las células nerviosas y glandulares en la mucosa funcionan de una manera paracrina, pero también entran en la circulación. La valoración de sus concentraciones sanguíneas después de una comida ha esclarecido las funciones que desempeñan estas **hormonas gastrointestinales** en la regulación de la secreción y en la motilidad del sistema digestivo.

Cuando se proporcionan altas dosis de hormonas, sus acciones se superponen. Sin embargo, sus efectos fisiológicos al parecer son relativamente distintivos. Con base en la similitud estructural y, en cierto grado, en la semejanza de la función, las hormonas clave se clasifican en una de dos familias: la familia de la gastrina, cuyos principales miembros son la gastrina y la colecistocinina; y la familia de la secretina, cuyos principales miembros son secretina, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP, de hecho un neurotransmisor, o compuesto neurocrino) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, también conocido como péptido insulinotrópico dependiente de glucosa). También hay otras hormonas que no se clasifican fácilmente en estas familias.

CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Se han identificado más de 15 tipos de **células enteroendocrinas** secretoras de hormonas en la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon. Muchas de éstas secretan sólo una hormona y se identifican con letras (células G, células S, y otras). Algunas más sintetizan serotonina o histamina y se denominan **células semejantes a las células enterocromafines** (**ECL**), respectivamente.

GASTRINA

La gastrina es elaborada por las células G en la porción antral de la mucosa gástrica **(fig. 25-20)**. Dichas células tienen forma de matraz, con una base amplia, la cual contiene muchos gránulos de gastrina, y un vértice estrecho que llega a la superficie mucosa. Las microvellosidades se proyectan desde el extremo apical hasta la luz. Los receptores que median las respuestas de gastrina a los cambios en el contenido gástrico están presentes en las microvellosidades. Otras células del tubo digestivo secretoras de hormonas tienen características morfológicas similares. La precursora de la gastrina, la preprogastrina, es segmentada en fragmentos de diversos tamaños.

Tres fragmentos principales contienen residuos de 34, 17 y 14 aminoácidos. Todos poseen la misma configuración carboxilo-terminal **(cuadro 25-5)**. A estas formas también se les conoce como gastrinas G 34, G 17 y G 14, respectivamente. Otra modalidad es el tetrapéptido carboxilo-terminal y también hay una forma de gran tamaño que se extiende en el amino terminal y contiene más de 45 residuos de aminoácidos. Una forma de modificación es la sulfación de la tirosina que es el sexto residuo de aminoácido del carboxilo-terminal. En sangre y tejidos, se hallan cantidades más o menos iguales de formas no sulfatadas y sulfatadas, y éstas son igualmente activas.

Otro derivado es la amidación de la fenilalanina, en el carboxilo terminal, que posiblemente mejora la estabilidad de péptidos en el plasma al tornarlos resistentes a las carboxipeptidasas.

Existen algunas diferencias en la actividad de los diversos componentes y las proporciones de éstos también difieren en los variados tejidos en los cuales se encuentra la gastrina. Esto indica que

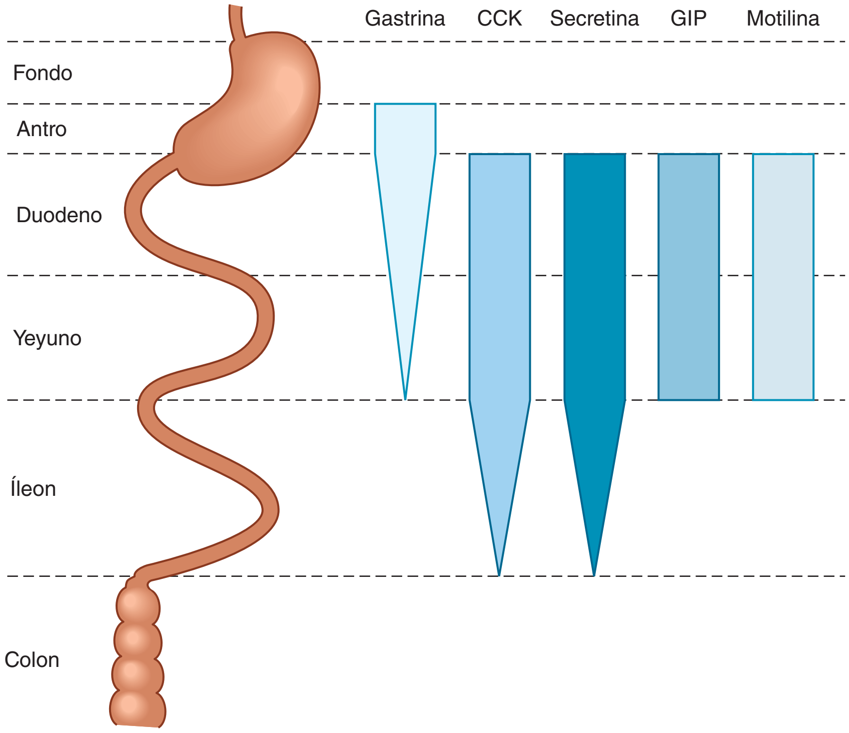


FIGURA 25-20 Lugares de producción de cinco hormonas gastrointestinales en todo el tubo digestivo. La amplitud de las barras refleja la abundancia relativa en cada lugar. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico.

distintas formas se ajustan a diferentes acciones. Sin embargo, lo único posible de concluir por el momento es que la G 17 es la principal modalidad en lo referente a la secreción de ácido gástrico. El tetrapéptido carboxilo-terminal tiene todas las actividades de la gastrina, pero sólo 10% de la fuerza de la G 17.

La G 14 y la G 17 tienen vidas medias de 2 a 3 min en la circulación, en tanto la G 34 muestra una vida media de 15 min. Las gastrinas son inactivadas principalmente en el riñón y el intestino delgado.

A dosis altas, la gastrina lleva a cabo varias actividades, pero sus principales acciones fisiológicas son la estimulación de la secreción de ácido gástrico y de pepsina, así como la estimulación del crecimiento de la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon (**acción trófica**). La secreción de gastrina es afectada por el contenido gástrico, la intensidad de descarga de los nervios vagos y los factores presentes en la circulación sanguínea (cuadro 25-6). La atropina no inhibe la respuesta de la gastrina a una comida de prueba en seres humanos, por cuanto el transmisor secretado por las fibras vagales posganglionares que inervan a las células G es el péptido liberador de gastrina (véase adelante) más que la acetilcolina. La secreción de gastrina también aumenta por la presencia de los productos de la digestión de las proteínas en el estómago, sobre todo los aminoácidos, los cuales tienen una acción directa sobre las células G. La fenilalanina y el triptófano son muy eficaces. La gastrina actúa a través de un receptor (CCK-B), que está relacionado con el receptor primario (CCK-A) para la colecistocinina (véase adelante); ello posiblemente traduce la semejanza estructural de las dos hormonas y puede originar algunas acciones “de traslape” si aparecen cantidades excesivas de una u otra hormona (por ejemplo como en el caso de un tumor secretor de gastrina, o un gastrinoma).

El ácido que se encuentra en el antro inhibe la secreción de gastrina, en parte por un efecto directo sobre las células G y en parte por la liberación de somatostatina, un inhibidor relativamente potente de la secreción de gastrina. El efecto del ácido es la base de un circuito de retroalimentación negativa, el cual regula la secreción de gastrina. El aumento de la secreción de la hormona incrementa la secreción de ácido, pero después este último, mediante un mecanismo de retroalimentación, impide una mayor secreción de gastrina. En trastornos como la anemia perniciosa, en la cual están lesionadas las células gástricas secretoras de ácido, ocurre un aumento crónico de la secreción de gastrina.

COLECISTOCININA

La colecistocinina (CCK) es secretada por las células I de la mucosa de la porción alta del intestino delgado. Lleva a cabo muchas acciones en el tubo digestivo, pero la más importante al parecer es la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula biliar (actividad por la cual recibe su nombre) y la relajación del esfínter de Oddi, que permite el flujo de bilis y jugo pancreático hacia la luz intestinal.

Al igual que la gastrina, la colecistocinina muestra tanto macroheterogeneidad como microheterogeneidad. La preprocolecistocinina es procesada en muchos fragmentos. Una colecistocinina de gran tamaño contiene 58 residuos de aminoácido (CCK 58). Además, hay péptidos de colecistocinina con 39 residuos de aminoácido (CCK 39) y con 33 residuos de aminoácido (CCK 33), varias formas con 12 (CCK 12) o un poco más residuos de aminoácidos y una modalidad que posee ocho residuos de aminoácido (CCK 8). Todas estas formas

CUADRO 25-5 Estructuras de algunos de los polipéptidos hormonalmente activos secretados por la célula en el sistema digestivo humano[a]

Familia de las gastrinas		Familia de la secretina GIP				Otros polipéptidos			
CCK 39	**Gastrina 34**	**Glucagon**		**Secretina**	**VIP**	**Motilina**	**Sustancia P**	**GRP**	**Guanilina**
Tyr		Tyr	His	His	His	Phe	Arg	Val	Pro
Ile		Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Pro	Pro	Asn
Gln		Glu	Gln	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Thr
Gln		Gly	Gly	Gly	Ala	Ile	Pro	Pro	Cys
Ala		Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Gln	Ala	Glu
Arg	(pyro)Glu	Phe	Phe	Phe	Phe	Thr	Gln	Gly	Ile
Lys →	Leu	Ile	Thr	Thr	Thr	Tyr	Phe	Gly	Cys
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Phe	Gly	Ala
Pro	Pro	Asp	Asp	Glu	Asn	Glu	Gly	Thr	Tyr
Ser	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Leu	Val	Ala
Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Gln	Met-NH_2	Leu	Ala
Arg	Pro	Ile	Lys	Arg	Arg	Arg		Thr	Cys
Met	Pro	Ala	Tyr	Leu	Leu	Met		Lys	Thr
Ser	His	Met	Leu	Arg	Arg	Gln		Met	Gly
Ile	Leu	Asp	Asp	Glu	Lys	Glu		Tyr	Cys
Val	Val	Lys	Ser	Gly	Gln	Lys		Pro	
Lys	Ala	Ile	Arg	Ala	Met	Glu		Arg	
Asn	Asp	His	Arg	Arg	Ala	Arg		Gly	
Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Val	Asn		Asn	
Gln	Ser	Gln	Gln	Gln	Lys	Lys		His	
Asn	Lys	Asp	Asp	Arg	Lys	Gly		Trp	
Leu	Lys →	Phe	Phe	Leu	Tyr	Gln		Ala	
Asp	Gln	Val	Val	Leu	Leu			Val	
Pro	Gly	Asn	Gln	Gln	Asn			Gly	
Ser	Pro →	Trp	Trp	Gly	Ser			His	
His	Trp	Leu	Leu	Leu	Ile			Leu	
Arg →	Leu	Leu	Met	Val-NH_2	Leu			Met-NH_2	
Ile	Glu	Ala	Asn		Asn-NH_2				
Ser	Glu	Glu	Thr						
Asp	Glu	Lys							
Arg →	Glu	Gly							
Asp	Glu	Lys							
Tys	Ala	Lys							
Met	Tys	Asn							
Gly →	Gly →	Asp							
Trp	Trp	Trp							
Met	Met	Lys							
Asp	Asp	His							
Phe-NH_2	Phe-NH_2	Asn							
		Ile							
		Thr							
		Gln							

[a] Los residuos de aminoácidos homólogos están encerrados por las líneas que generalmente cruzan de un polipéptido a otro. Las flechas indican los puntos de desdoblamiento para formar variantes más pequeñas. Tys, sulfato de tirosina. Todas las gastrinas se encuentran en formas no sulfatadas (gastrina I) y sulfatada (gastrina II). La glicentina, un miembro adicional de la familia de la secretina, es un compuesto relacionado con el glucagon que tiene una extensión de C-terminal. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo; Phe, fenilalanina; His, histidina; Ser, serina; Val, valina; Leu, leucina; Glu, glutamina; Asn, asparagina; Gln, glicina; Cys, cisteína; Ala, alanina; Thy, tirosina.

CUADRO 25-6 **Estímulos que afectan la secreción de gastrina**

Estímulos que aumentan la secreción de gastrina
Luminales
Péptidos y aminoácidos Distensión
Nerviosos
Aumento de la descarga vagal a través del GRP
Presentes en sangre
Calcio Adrenalina
Estímulos que inhiben la secreción de gastrina
Luminales
Ácido Somatostatina
Presentes en sangre
Secretina, GIP, VIP, glucagon, calcitonina

GRP, péptido liberador de gastrina; GIP, péptido inhibidor gástrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

tienen los mismos cinco aminoácidos en el carboxilo-terminal que la gastrina (cuadro 25-5). El tetrapéptido carboxilo-terminal (CCK 4) también existe en los tejidos. El carboxilo-terminal es amidado y la tirosina, la cual es el séptimo residuo de aminoácido del carboxilo-terminal, es sulfatada. A diferencia de la gastrina, no se ha encontrado la forma no sulfatada de la colecistocinina en los tejidos. Sin embargo, tal vez se presente la modificación de otros residuos de aminoácidos en la colecistocinina. La vida media de esta última en la circulación es de unos 5 min, pero se sabe poco sobre su metabolismo.

Además de su secreción por las células I en el intestino alto, la colecistocinina se encuentra en nervios, íleon distal y colon. También se halla en las neuronas cerebrales, sobre todo la corteza cerebral, así como en los nervios de muchas partes del organismo (cap. 7). En el cerebro, tal vez intervenga en la regulación de la ingestión de alimento y al parecer se relaciona con la aparición de ansiedad y analgesia.

Además de las acciones primarias, la colecistocinina aumenta la actividad de la secretina al producir secreción de un jugo pancreático alcalino. También inhibe el vaciamiento gástrico, ejerce un efecto trófico sobre el páncreas, incrementa la síntesis de enterocinasa y puede aumentar la motilidad del intestino delgado y el colon. Hay algunas pruebas indicativas de que, junto con la secretina, eleva la contracción del esfínter pilórico, lo cual evita el reflujo del contenido duodenal hacia el estómago. Se han identificado dos receptores de colecistocinina. Los receptores de CCK-A están ubicados principalmente en la periferia, en tanto los receptores de CCK-A y CCK-B (gastrina) se encuentran en el cerebro. Los dos activan la fosfolipasa C, causando mayor producción de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (cap. 2).

La secreción de colecistocinina aumenta por el contacto de la mucosa intestinal con los productos de la digestión, sobre todo los péptidos y los aminoácidos, así como por la presencia de ácidos grasos que contienen más de 10 átomos de carbono en el duodeno. Asimismo, hay dos factores proteínicos que activan la secreción de colecistocinina, conocidos como péptido liberador de colecistocinina y péptido monitor, los cuales se derivan de la mucosa intestinal y el páncreas, respectivamente. Puesto que los jugos biliar y pancreático que entran en el duodeno en respuesta a la colecistocinina intensifican la digestión de proteínas y lípidos, y los productos de esta digestión estimulan de modo adicional la secreción de colecistocinina, opera una especie de retroalimentación positiva en el control de la secreción de esta hormona. Sin embargo, la retroalimentación positiva se termina cuando los productos de la digestión se desplazan a las porciones más bajas del tubo digestivo, y también porque el péptido liberador de colecistocinina y el péptido monitor son desintegrados por enzimas proteolíticas una vez que éstas ya no se utilizan para la digestión de las proteínas alimentarias.

SECRETINA

La secretina ocupa una posición singular en la historia de la fisiología. En 1902, Bayliss y Starling demostraron por primera vez que el efecto excitador de la estimulación duodenal sobre la secreción pancreática se debía a un factor presente en la circulación sanguínea. Su investigación llevó a la identificación de la primera hormona, la secretina. También señalaron que muchas sustancias químicas podrían ser secretadas por las células en el organismo y pasar a la circulación para afectar órganos localizados a determinada distancia. Starling introdujo el término **hormona** para clasificar estos “mensajeros químicos”. La endocrinología moderna es la prueba de lo acertado de esta hipótesis.

La secretina es secretada por las células S, las cuales están situadas en la parte profunda de las glándulas de la mucosa de la porción superior del intestino delgado. La estructura de la secretina (cuadro 25-5) es diferente a la de la colecistocinina y de la gastrina, pero muy similar a las del glucagon, la glicentina y el péptido inhibidor gástrico (no mostrado). Sólo se ha aislado una forma de secretina y los fragmentos de la molécula puestos a prueba hasta el momento son inactivos. Su vida media es de unos 5 min, pero es poco lo que se sabe sobre su metabolismo.

La secretina aumenta la secreción de bicarbonato por las células de los conductos del páncreas y los conductos biliares. Por consiguiente, genera un líquido pancreático acuoso y alcalino. Su acción sobre las células del conducto pancreático es mediada a través del cAMP. También aumenta la acción de la colecistocinina para producir la secreción pancreática de enzimas digestivas; disminuye la secreción de ácido gástrico y puede causar la contracción del esfínter pilórico.

La secreción de secretina se incrementa por los productos de la digestión de las proteínas y gracias al ácido que baña la mucosa de la parte alta del intestino delgado. La liberación de secretina por ácido es otro ejemplo del control por retroalimentación: la secretina hace que el jugo pancreático alcalino fluya hacia el duodeno, con neutralización del ácido del estómago e inhibición de la secreción adicional de la hormona.

PÉPTIDO INHIBIDOR GÁSTRICO

Éste contiene 42 residuos de aminoácido y es elaborado por las células K en la mucosa del duodeno y el yeyuno. Su secreción es estimulada por la glucosa y los lípidos presentes en el duodeno, y puesto que en dosis altas impide la secreción y la motilidad del estómago, se denomina péptido inhibidor gástrico. Sin embargo, hoy en día, en apariencia no posee una actividad inhibidora gástrica importante cuando se utiliza en cantidades pequeñas equiparables a las observadas después de una comida. En tanto, se observó que el péptido inhibidor gástrico estimula la secreción de insulina. La gastrina, la colecistocinina, la secretina y el glucagon muestran este efecto, pero dicho péptido es el único de éstos que estimula la secreción de insulina cuando se proporcionan a dosis generadoras de concentraciones sanguíneas equiparables a las producidas por la glucosa oral. Por este motivo, a menudo se le denomina **polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa**. El GLP-1 (7-36) derivado del glucagon (cap. 24) también estimula la secreción de insulina y se considera más potente, en este sentido, comparado con el péptido inhibidor gástrico. Por tanto, es posible que también sea una hormona estimuladora de células B del tubo digestivo.

En la figura 25-21 se resume la acción integrada de gastrina, colecistocinina, secretina y péptido inhibidor gástrico en la facilitación de la digestión y la utilización de los nutrientes absorbidos.

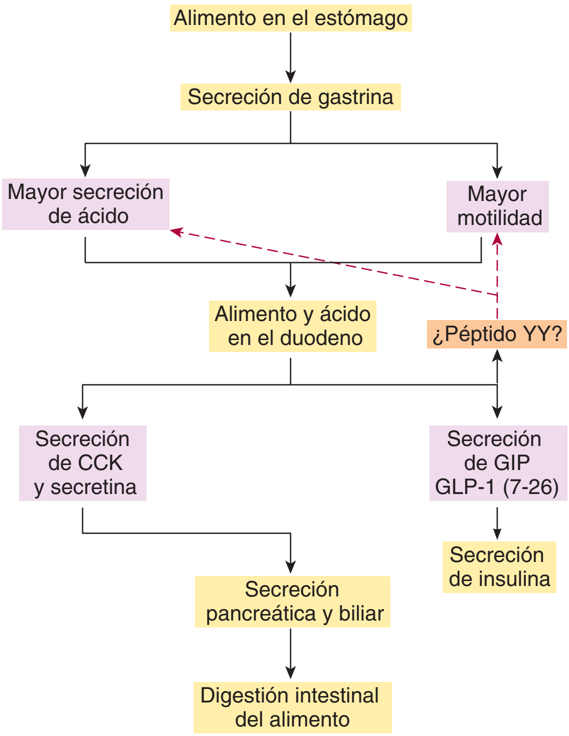

Alimento en el estómago
Secreción de gastrina
Mayor secreción de ácido
Mayor motilidad
Alimento y ácido en el duodeno
¿Péptido YY?
Secreción de CCK y secretina
Secreción de GIP GLP-1 (7-26)
Secreción de insulina
Secreción pancreática y biliar
Digestión intestinal del alimento

FIGURA 25-21 Acción integrada de las hormonas gastrointestinales en la regulación de la digestión y la utilización de nutrientes absorbidos. Las flechas de guiones indican inhibición. No se ha establecido la identidad exacta del factor o los factores hormonales del intestino que impiden la secreción de ácido gástrico y la motilidad, pero puede ser el péptido YY. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido glucagonoide.

PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO

Éste contiene 28 residuos de aminoácido (cuadro 25-5). Se encuentra en nervios del tubo digestivo y, por tanto, en sí no constituye una hormona, pese a sus similitudes con la secretina. El péptido intestinal vasoactivo se encuentra en la sangre, en la cual tiene una vida media de unos 2 min. En el intestino, estimula de modo notable la secreción intestinal de electrólitos y, por tanto, de agua. Otras de sus acciones comprenden la relajación del músculo liso intestinal, incluidos los esfínteres; la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, y la inhibición de la secreción de ácido gástrico. También se encuentra en cerebro y en muchos nervios autonómicos (cap. 7), donde suele hallarse en las mismas neuronas que la acetilcolina. Potencia la acción de esta última en las glándulas salivales. Sin embargo, el péptido intestinal vasoactivo y la acetilcolina no coexisten en neuronas que inervan otras partes del tubo digestivo. Se han descrito los tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas) en los pacientes con diarrea grave.

MOTILINA

La motilina es un polipéptido de 22 residuos de aminoácidos que es liberado por las células enterocromafines y las células Mo en el estómago, el intestino delgado y el colon. Actúa sobre los receptores acoplados a la proteína G en las neuronas entéricas del duodeno y el colon y su inyección produce contracciones del músculo liso de estómago e intestinos en el lapso entre comidas (véase cap. 27).

SOMATOSTATINA

Ésta, la hormona inhibidora de la hormona del crecimiento que originalmente se aisló en el hipotálamo, es secretada como una sustancia paracrina por las células D de los islotes pancreáticos (cap. 24) y por las células D similares en la mucosa del tubo digestivo. Se encuentra en los tejidos de dos formas, como somatostatina 14 y como somatostatina 28, y las dos son secretadas. La somatostatina inhibe la secreción de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, péptido inhibidor gástrico, secretina y motilina. Su secreción es estimulada por el ácido presente en el lumen y probablemente funciona de una manera paracrina al mediar la inhibición de la secreción de gastrina generada por ácido. También inhibe la secreción exocrina pancreática; la liberación de ácido gástrico y la motilidad; la contracción de la vesícula biliar, así como la absorción de glucosa, aminoácidos y triglicéridos.

OTROS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

Péptido YY

En el capítulo 24 se describe la estructura del péptido YY. Éste impide la secreción de ácido gástrico y la motilidad y quizá sea el péptido inhibidor gástrico (fig. 25-21). Su liberación por el yeyuno es estimulada por los lípidos.

Otros

La **grelina** es secretada principalmente por el estómago y al parecer desempeña una función importante en el control central de la ingestión de alimento (véase cap. 26). También estimula la secreción de hormona del crecimiento por su acción directa sobre los receptores en la hipófisis (cap. 18).

La **sustancia P** (cuadro 25-5) se encuentra en las células endocrinas y nerviosas del tubo digestivo y puede entrar en la circulación sanguínea. Aumenta la motilidad del intestino delgado. El neurotransmisor **péptido liberador de gastrina** contiene 27 residuos de aminoácido y los 10 residuos de aminoácido en su carboxilo-terminal son casi idénticos a los de la **bombesina** de anfibio. Se presenta en las terminaciones del nervio vago que terminan en las células G y es el neurotransmisor generador de los incrementos de la secreción de gastrina mediados por el vago. El **glucagon** proveniente del tubo digestivo puede intervenir (por lo menos en parte) en la hiperglucemia observada después de una pancreatectomía.

La **guanilina** es un polipéptido digestivo que se une a la guanilil ciclasa. Está constituido por 15 residuos de aminoácidos (cuadro 25-5) y es secretado por las células de la mucosa intestinal. La estimulación de dicha ciclasa aumenta la concentración de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y éste, a su vez, produce mayor secreción de cloruros hacia la luz intestinal. La guanilina al parecer posee acción paracrina predominante y es elaborada en las células que se encuentran desde el píloro hasta el recto. En un ejemplo interesante de mimetismo molecular, la enterotoxina termoestable de algunas cepas de *E. coli* productoras de diarrea, tiene una estructura muy similar a la guanilina y activa los receptores de guanilina en el intestino. Tales receptores también se hallan en riñones, hígado y sistema reproductor de la mujer; la guanilina quizá posea un efecto endocrino en la regulación del desplazamiento de líquido en estos tejidos y, sobre todo, para integrar las acciones del intestino y los riñones.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Dos redes principales de fibras nerviosas son intrínsecas al tubo digestivo: el **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach), situado entre la capa externa de músculo longitudinal y la media de músculo circular, y el **plexo submucoso** (plexo de Meissner), ubicado entre la capa circular media y la mucosa (fig. 25-1). En conjunto, estas neuronas constituyen el **sistema nervioso entérico**. El sistema contiene unas 100 millones de neuronas sensoriales, interneuronas y motoneuronas en el ser humano, dado que muchas se encuentran en toda la médula espinal, y el sistema probablemente se visualiza mejor como una parte desplazada del sistema nervioso central (SNC) que se ocupa de la regulación de la función digestiva. A veces aquél se designa con el término “pequeño cerebro” por este motivo. Está conectado con el sistema nervioso central mediante fibras parasimpáticas y simpáticas, pero puede funcionar de manera autónoma sin estas conexiones (véase adelante). El plexo mientérico inerva las capas de músculo liso longitudinal y circular, y se ocupa principalmente del control motor, en tanto el plexo submucoso inerva el epitelio glandular, las células endocrinas intestinales y los vasos sanguíneos de la submucosa e interviene principalmente en el control de la secreción intestinal. Los neurotransmisores en el sistema son la acetilcolina, las aminas noradrenalina y serotonina, el ácido aminobutírico γ (GABA), la purina trifosfato de adenosina (ATP), los gases óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO) y muchos diferentes péptidos y polipéptidos. Algunos de tales péptidos generan una acción paracrina y algunos ingresan al torrente circulatorio, convirtiéndose en hormonas. No es de sorprender que la mayoría de ellos también se encuentren en el cerebro.

INERVACIÓN EXTRÍNSECA

El intestino recibe una inervación extrínseca doble del sistema nervioso autónomo con acción colinérgica parasimpática, la cual por lo general aumenta la actividad del músculo liso intestinal y reduce la actividad noradrenérgica simpática a la vez que produce la contracción de los esfínteres. Las fibras parasimpáticas preganglionares constan de unas 2 000 eferentes vagales y otras eferentes en los nervios sacros. Casi siempre terminan en células nerviosas colinérgicas de los plexos mientérico y submucoso. Las fibras simpáticas son posganglionares, pero muchas de ellas concluyen su trayecto en neuronas colinérgicas posganglionares, donde la noradrenalina que secretan inhibe la secreción de ACh al activar los receptores presinápticos α_2. En apariencia, otras fibras simpáticas terminan directamente en las células de músculo liso intestinal. El capítulo 5 describe las propiedades eléctricas del músculo liso intestinal. Se conocen otras fibras que inervan los vasos sanguíneos, con producción de vasoconstricción. Al parecer los vasos sanguíneos intestinales están provistos de una inervación doble: tienen una inervación noradrenérgica extrínseca y otra intrínseca de las fibras del sistema nervioso entérico.

El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico son algunos de los mediadores en la inervación intrínseca que al parecer, entre otras funciones, son los encargados del incremento del flujo sanguíneo local (**hiperemia**) que acompaña a la digestión de alimentos. No se ha dilucidado si los vasos sanguíneos poseen inervación colinérgica adicional.

SISTEMA INMUNITARIO GASTROINTESTINAL (MUCOSO)

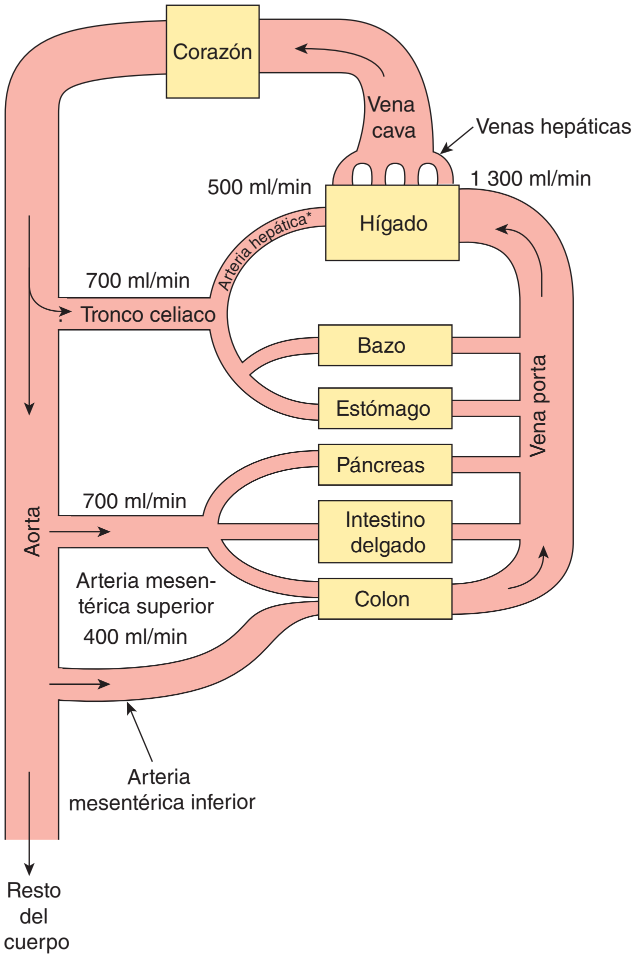
El sistema inmunitario de la mucosa fue mencionado en el capítulo 3, pero lo señalaremos de nuevo en este apartado, porque la continuidad del interior del intestino con el entorno externo, hace que el sistema gastrointestinal constituya una puerta importante para la penetración de infecciones. De forma similar, el intestino se beneficia de las interacciones en un conjunto complejo de bacterias comensales (no patógenas) que desempeñan funciones metabólicas beneficiosas y también incrementan la resistencia a los patógenos. Ante esta estimulación microbiana constante no cabe la sorpresa de que el intestino de los mamíferos haya terminado por ser un conjunto especializado de mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos para diferenciar elementos útiles, de los inútiles. Por tal razón, la mucosa intestinal contiene más linfocitos que los que están en la circulación sanguínea y también un gran número de células de inflamación que están situadas para defender inmediatamente a la mucosa en caso de transgresión de las defensas epiteliales. Es posible que las células inmunitarias y sus productos también intervengan decisivamente en la función fisiológica del epitelio, las células endocrinas, nervios y músculos de fibra lisa, particularmente en tiempos de infección y si se perpetúan las respuestas inmunitarias apropiadas como las enteropatías inflamatorias (véase el capítulo 3).

CIRCULACIÓN GASTROINTESTINAL (ESPLÁCNICA)

Un comentario final y general que debe hacerse sobre el sistema digestivo, tiene que ver con las características circulatorias singulares de éste.

El flujo sanguíneo a estómago, intestinos, páncreas e hígado está dispuesto en una serie de circuitos paralelos y toda la sangre de los intestinos y el páncreas drena a través de la vena porta hacia el hígado (fig. 25-22).

La sangre de intestinos, páncreas y bazo drena a través de la vena porta hepática hacia el hígado y desde este órgano, mediante las venas hepáticas, hasta la vena cava inferior. Vísceras e hígado reciben alrededor de 30% del gasto cardiaco a través del tronco celiaco y las arterias mesentéricas superior e inferior. El órgano hepático recibe alrededor de 1 300 ml/min de la vena porta y 500 ml/min de la arteria hepática durante el ayuno, en tanto el riego portal aumenta todavía más después de las comidas.



* Las ramas de la arteria hepática también riegan al estómago, el páncreas y el intestino delgado

FIGURA 25-22 Esquema de la circulación esplácnica en estado de ayuno. Obsérvese que incluso durante este último, el hígado recibe la mayor parte de su riego a través de la vena porta.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El sistema digestivo se desarrolló como una vía de acceso para permitir la absorción controlada de nutrientes en los organismos multicelulares. Tiene una continuidad funcional con el medio externo.
- Las secreciones digestivas sirven para modificar clínicamente los componentes de las comidas (en particular, las macromoléculas) de manera que sus componentes puedan absorberse a través del epitelio. Los elementos constitutivos de los alimentos están sujetos a la acción sucesiva de la saliva, el jugo gástrico, el jugo pancreático y la bilis, los cuales contienen enzimas, iones, agua y otros compuestos especializados.
- El intestino y los órganos que drenan hacia éste generan unos 8 L de líquido al día, que se añaden al agua consumida con los alimentos y las bebidas. La mayor parte de este líquido se reabsorbe, dejando sólo alrededor de 200 ml que se pierden en las heces. La secreción y la absorción de líquido dependen del transporte epitelial activo de iones o nutrientes o ambos.
- Las funciones del sistema digestivo son reguladas de manera integrada por mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos. Las hormonas y los factores paracrinos son liberados por células enteroendocrinas en respuesta a señales que coinciden con la ingestión de las comidas.
- El sistema nervioso entérico transmite la información desde el sistema nervioso central hasta el tubo digestivo, pero también a menudo puede activar las respuestas programadas de la secreción y la motilidad de una manera autónoma.
- El intestino alberga un extenso sistema inmunitario de la mucosa que regula respuestas a microbiotas complejos que normalmente viven en su interior, y que también defiende al organismo de la invasión de patógenos.
- El intestino tiene una circulación singular, por lo cual la mayor parte de su flujo venoso de salida no regresa directamente al corazón, sino más bien es dirigido al principio al hígado a través de la vena porta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El agua se absorbe en yeyuno, íleon y colon y se excreta en las heces. Señale en orden descendente la cantidad de agua absorbida o excretada en los siguientes elementos.
   A) Colon, yeyuno, íleon, heces.
   B) Heces, colon, íleon, yeyuno.
   C) Yeyuno, íleon, colon, heces.
   D) Colon, íleon, yeyuno, heces.
   E) Heces, yeyuno, íleon, colon.
2. Después de un desastre natural en Haití, surgió un brote de cólera en personas desplazadas que vivían en tiendas de campamentos. Los sujetos afectados presentaron graves síntomas diarreicos: ¿por cuál de los siguientes cambios del transporte intestinal aparecieron?
   A) Aumentan el cotransporte de sodio-potasio en el intestino delgado.
   B) Incrementan la secreción de potasio en el colon.
   C) Inhiben la absorción de potasio en las criptas de Lieberkühn.
   D) Aumentan la absorción de sodio en el intestino delgado.
   E) Incrementan la secreción de cloruro hacia la luz intestinal.

3. Un varón de 50 años acudió a su médico y le señaló que tenía dolor epigástrico intenso, pirosis frecuentes y pérdida identificada de 9.5 kg en un lapso de 6 meses. Según él, no tuvo alivio alguno con productos que se adquirían sin receta como antihistamínicos contra el receptor H_2. Fue referido a un gastroenterólogo y en la endoscopia gastroduodenal se identificaron erosiones y úlceras en la porción proximal del duodeno y una mayor producción de ácido gástrico con el sujeto en ayunas. El paciente muy probablemente tiene un tumor que secreta: ¿cuáles de las hormonas siguientes?
   A) Secretina.
   B) Somatostatina.
   C) Motilina.
   D) Gastrina.
   E) Colecistocinina.
4. ¿Cuál de los siguientes tiene el pH más alto?
   A) Jugo gástrico.
   B) Contenido de la luz colónica.
   C) Jugo pancreático.
   D) Saliva.
   E) Contenido de las glándulas intestinales.
5. Una mujer de 60 años es sometida a pancreatectomía total, por la presencia de una neoplasia. De los resultados siguiente: ¿cuál *no* se esperaría después de que se recuperara de la operación?
   A) Esteatorrea.
   B) Hiperglucemia.
   C) Acidosis metabólica.
   D) Incremento de peso.
   E) Menor absorción de aminoácidos.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baron TH, Morgan DE: Current concepts: Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999;340:1412.

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology.* McGraw-Hill, 2006.

Bengmark S: Econutrition and health maintenance—A new concept to prevent GI inflammation, ulceration, and sepsis. Clin Nutr 1996;15:1.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.

Go VLW, et al: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. Raven Press, 1993.

Hersey SJ, Sachs G: Gastric acid secretion. Physiol Rev 1995;75:155.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Hunt RH, Tytgat GN (editors): *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure.* Kluwer Academic, 2000.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Johnston DE, Kaplan MM: Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 1993;328:412.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: Mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 2002;82:245.

Lamberts SWJ, et al: Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246.

Lewis JH (editor): *A Pharmacological Approach to Gastrointestinal Disorders.* Williams & Wilkins, 1994.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Montecucco C, Rappuoli R: Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:457.

Nakazato M: Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. J Gastroenterol 2001;36:219.

Rabon EC, Reuben MA: The mechanism and structure of the gastric H^+, K^+–ATPase. Annu Rev Physiol 1990;52:321.

Sachs G, Zeng N, Prinz C: Pathophysiology of isolated gastric endocrine cells. Annu Rev Physiol 1997;59:234.

Sellin JH: SCFAs: The enigma of weak electrolyte transport in the colon. News Physiol Sci 1999;14:58.

Specian RD, Oliver MG: Functional biology of intestinal goblet cells. Am J Med 1991;260:C183.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

Walsh JH (editor): *Gastrin.* Raven Press, 1993.

Williams JA, Blevins GT Jr: Cholecystokinin and regulation of pancreatic acinar cell function. Physiol Rev 1993;73:701.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888.

Wright EM: The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

Young JA, van Lennep EW: *The Morphology of Salivary Glands.* Academic Press, 1978.

Zoetendal EG, et al: Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: A review. J Nutr 2004;134:46

CAPÍTULO

26

Digestión, absorción y principios nutricionales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender de qué manera los nutrientes llegan al organismo y los procesos químicos necesarios para convertirlos en compuestos apropiados para su absorción.
- Enumerar los principales carbohidratos alimentarios y definir los procesos que tienen lugar en la luz y en el borde en cepillo del intestino para producir monosacáridos absorbibles lo mismo que los mecanismos de transporte que permiten la absorción de estas moléculas hidrófilas.
- Comprender el proceso de asimilación de las proteínas y los aspectos en los cuales es equiparable, y converge, con el de los carbohidratos.
- Definir los procesos graduales de la ingestión y la absorción de los lípidos, la función de los ácidos biliares para solubilizar los productos de la lipólisis y las consecuencias de la absorción deficiente de las grasas.
- Identificar la fuente y las funciones de los ácidos grasos de cadena corta en el colon.
- Delimitar los mecanismos de la absorción de las vitaminas y los minerales.
- Comprender los principios básicos del metabolismo energético y la nutrición.

INTRODUCCIÓN

El sistema digestivo es la vía de entrada a través de la cual las sustancias nutritivas, las vitaminas, los minerales y los líquidos entran en el organismo. Las proteínas, las grasas y los carbohidratos complejos son degradados hasta generar unidades absorbibles (**digeridos**) principalmente (aunque no de manera exclusiva) en el yeyunoíleon. Los productos de la digestión y las vitaminas, los minerales y el agua cruzan la mucosa y entran en la linfa o en la sangre (**absorción**). Los procesos de digestión y absorción son el tema de este capítulo.

La digestión de las principales partículas alimenticias es un proceso ordenado que implica la acción de un gran número de **enzimas digestivas**. Las enzimas de las glándulas salivales atacan a los carbohidratos (y los lípidos en algunas especies); las enzimas gástricas atacan a las proteínas y a las grasas; las enzimas de la porción exocrina del páncreas atacan a los carbohidratos, proteínas, lípidos, DNA y RNA. Otras enzimas que completan el proceso digestivo se encuentran en las membranas luminales y en el citoplasma de las células que revisten el intestino delgado. La acción de las enzimas es facilitada por el ácido clorhídrico que secreta el estómago y por la bilis que secreta el hígado.

La mayor parte de las sustancias pasan desde la luz intestinal hasta los enterocitos y luego salen de ellos hacia el líquido intersticial. Los procesos que se ocupan del desplazamiento a través de la membrana de la célula luminal suelen ser muy diferentes de los que intervienen en el movimiento a través de las membranas de las células basales y laterales hacia el líquido intersticial.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN: CARBOHIDRATOS

DIGESTIÓN

Los principales carbohidratos de la alimentación son polisacáridos, disacáridos y monosacáridos. Los almidones (polímeros de glucosa) y sus derivados son los únicos polisacáridos que son digeridos en cierta medida en el tubo digestivo humano. La amilopectina que de forma característica constituye, en promedio 75% de los almidones de la alimentación, es una molécula ramificada, en tanto que la amilosa es una cadena recta que tiene sólo enlaces 1:4α **(fig. 26-1)**. También se ingieren, junto con los monosacáridos fructosa y glucosa los disacáridos **lactosa** (azúcar de leche) y **sacarosa** (azúcar de mesa).

En la boca los almidones son atacados por la amilasa α de la saliva. El pH óptimo para que actúe dicha enzima es 6.7; sin embargo, permanece parcialmente activa incluso una vez que pasa al estómago, a pesar de ser ácido el jugo estomacal, porque el sitio activo está protegido en cierto grado, en presencia del sustrato. En el intestino delgado, tanto la amilasa α salival como la pancreática también actúan sobre los polisacáridos ingeridos. La amilasa α salival y la pancreática hidrolizan los enlaces 1:4α pero respetan los enlaces 1:6α y los enlaces terminales 1:4α. En consecuencia, los productos terminales de la digestión de la amilasa α son los oligosacáridos: el disacárido **maltosa;** el trisacárido **maltotriosa,** y las **dextrinas límite** α, polímeros de glucosa que contienen un promedio de ocho moléculas de glucosa con enlaces 1:6α (fig. 26-1).

Los oligosacáridos que intervienen en la digestión adicional de derivados de almidón están situados en el borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado (fig. 26-1). Algunas de estas enzimas tienen más de un sustrato. La **isomaltasa** interviene principalmente en la hidrólisis de los enlaces 1:6α. Junto con la **maltasa** y la **sacarasa**, también desdobla maltotriosa y maltosa. La sacarasa y la isomaltasa al principio son sintetizadas como una sola cadena de glucoproteína que es insertada en la membrana del borde en cepillo, la cual después es hidrolizada por las proteasas pancreáticas en subunidades de sacarasa e isomaltasa.

La sacarasa hidroliza la sacarosa en una molécula de glucosa y una de fructosa. Además, la **lactasa** hidroliza la lactosa hasta formar glucosa y galactosa.

La deficiencia de una o más de las oligosacaridasas del borde en cepillo puede ser causa de diarrea, meteorismo y flatulencia tras la ingestión de carbohidratos **(Recuadro clínico 26-1)**. La diarrea se debe a un aumento en el número de moléculas de oligosacárido osmóticamente activas que permanecen en la luz intestinal, lo que

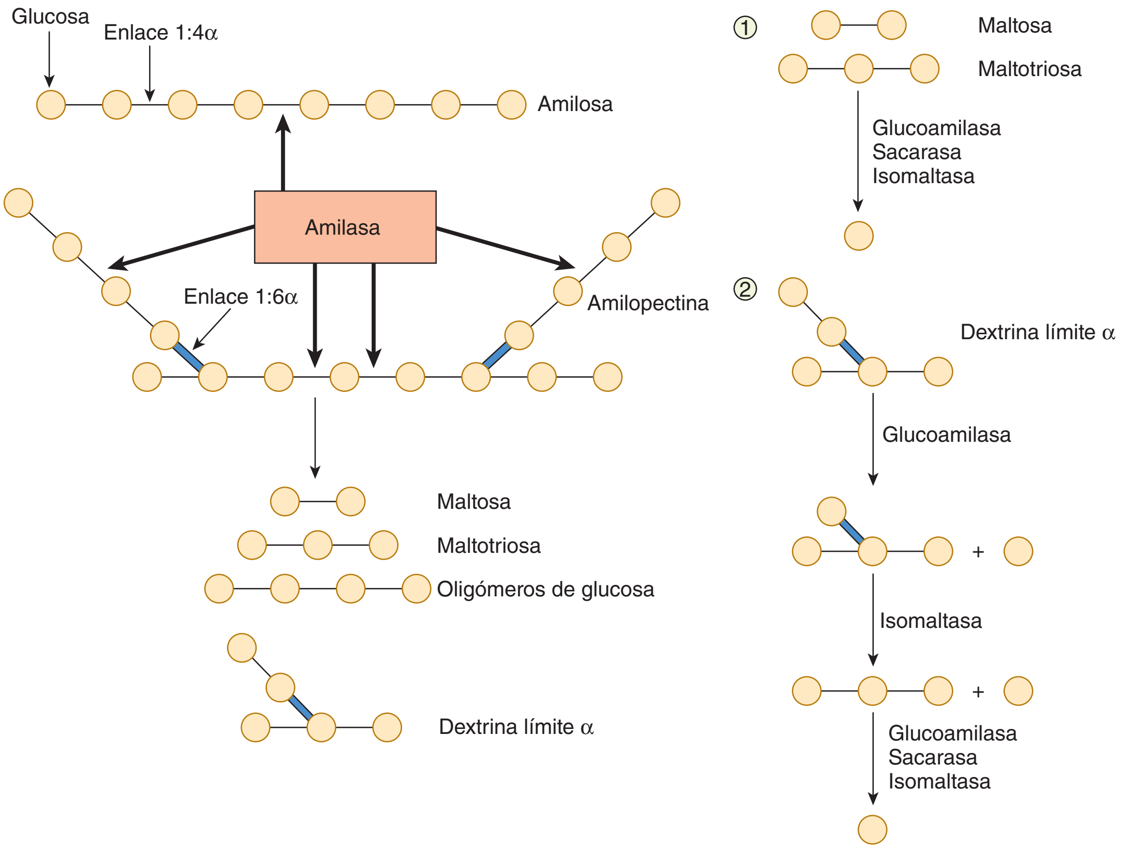


FIGURA 26-1 **Izquierda:** estructura de la amilosa y la amilopectina, que son polímeros de glucosa (*señalada con círculos*). Estas moléculas son parcialmente digeridas por la enzima amilasa, generando los productos que se muestran en la base de la figura. **Derecha:** hidrolasas del borde en cepillo que intervienen en la digestión sucesiva de los productos de la digestión luminal de los almidones (1, oligómeros lineales; 2, dextrinas de límite alfa).

RECUADRO CLÍNICO 26-1

Intolerancia a la lactosa

En la mayoría de los mamíferos y en muchas razas humanas, la actividad de la lactasa intestinal es considerable al nacer, luego declina a bajos niveles durante la infancia y la edad adulta. Las bajas concentraciones de lactasa se relacionan con intolerancia a la leche (**intolerancia a la lactosa**). La mayoría de los europeos y sus descendientes estadounidenses retienen suficiente actividad de la lactasa intestinal en la vida adulta. La frecuencia de la deficiencia de lactasa en Europa del norte y occidental es de sólo 15%, aproximadamente. Sin embargo, la frecuencia en sujetos de raza negra, indios americanos, asiáticos y poblaciones mediterráneas es de 70 a 100%. Cuando estas personas ingieren productos lácteos, no pueden digerir la lactosa de manera suficiente de modo que se producen síntomas como meteorismo, dolor, flatulencia y diarrea por los osmoles no absorbidos que son digeridos ulteriormente por las bacterias colónicas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento más sencillo de la intolerancia a la lactosa es eliminar los productos lácteos en la alimentación, aunque a veces es una medida difícil de cumplir (o indeseable si la persona gusta de los helados de crema). Los síntomas disminuyen con la administración de preparados comerciales de lactasa, aunque es una medida cara. El yogur es mejor tolerado que la leche en el caso de personas intolerantes, porque contiene su propia lactasa bacteriana.

hace que aumente el volumen del contenido intestinal. En el colon, las bacterias desdoblan algunos de los oligosacáridos, incrementando más el número de partículas osmóticamente activas. El meteorismo y la flatulencia se deben a la producción de gas (CO_2 y H_2) por los residuos de disacáridos en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

ABSORCIÓN

Las hexosas son absorbidas rápidamente a través de la pared del intestino delgado (**cuadro 26-1**). Prácticamente todas las hexosas son eliminadas antes de que los residuos de una comida lleguen a la porción terminal del íleon. Las moléculas de carbohidratos pasan

CUADRO 26-1 Transporte normal de sustancias por el intestino y ubicación de la absorción o secreción máxima[a]

	Intestino delgado			
Absorción de:	**Alto**[b]	**Medio**	**Bajo**	**Colon**
Carbohidratos (glucosa, galactosa, etc.)	++	+++	++	0
Aminoácidos	++	++	++	0
Vitaminas hidrosolubles y liposolubles con excepción de la vitamina B_{12}	+++	++	0	0
Betaína, dimetilglicina y sarcosina	+	++	++	?
Anticuerpos en recién nacidos	+	++	+++	?
Pirimidinas (timidina y uracilo)	+	+	?	?
Absorción de ácidos grasos de cadena larga y conversión en triglicéridos	+++	++	+	0
Ácidos biliares	+	+	+++	
Vitamina B_{12}	0	+	+++	0
Na^+	+++	++	+++	+++
K^+	+	+	+	Sec
Ca^{2+}	+++	++	+	?
Fe^{2+}	+++	+	+	?
Cl^-	+++	++	+	+
SO_4^{2-}	++	+	0	?

[a] La cantidad de absorción se expresa en grados de + a +++. Sec, secretado cuando el K^+ luminal está bajo.

[b] El intestino delgado alto se refiere principalmente al yeyuno, aunque el duodeno es similar en la mayoría de los casos estudiados (con la notable excepción de que el duodeno secreta HCO_3^- y muestra escasa absorción neta o secreción de NaCl).

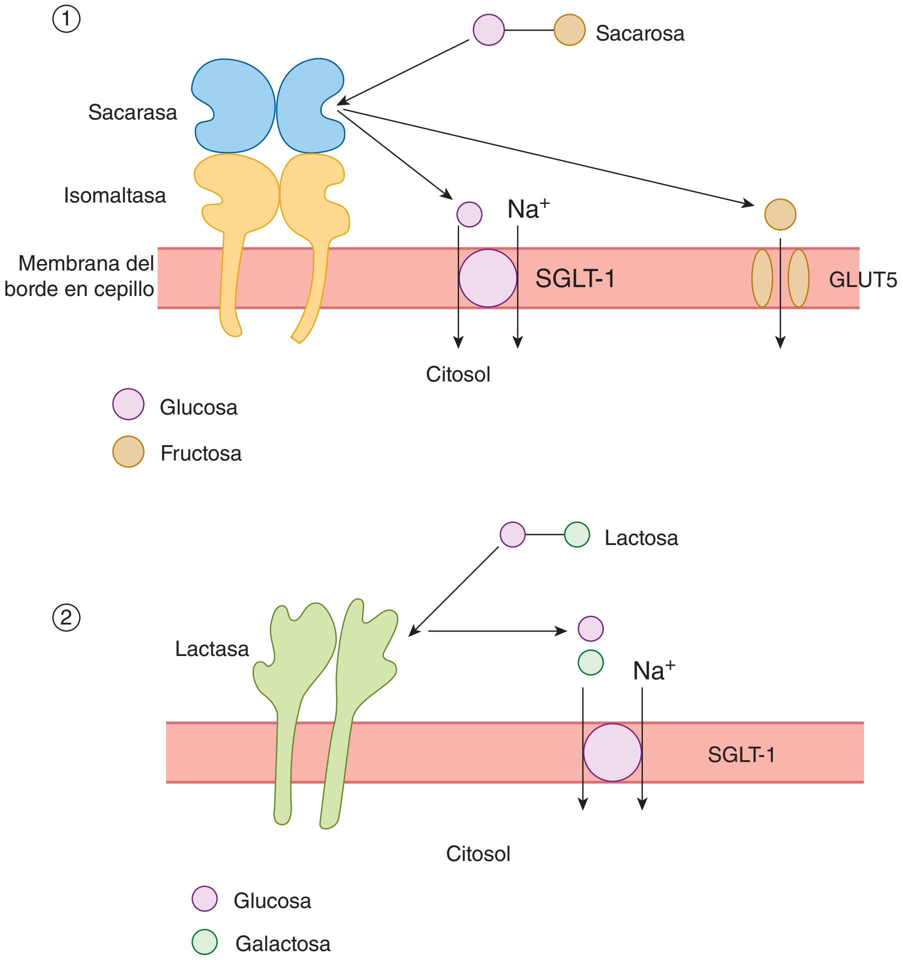


FIGURA 26-2 **Digestión en el borde en cepillo y asimilación de los disacáridos sacarosa (esquema 1) y lactosa (esquema 2).** La captación de glucosa y galactosa es impulsada en forma secundaria por la baja concentración de sodio intracelular, establecida por la ATPasa de sodio y potasio en la zona basolateral de la membrana (no se muestra en el esquema). SGLT-1, cotransportador-1 de sodio-glucosa.

desde las células de la mucosa hasta la sangre de los capilares para verterse luego en la vena porta.

El transporte de glucosa y de galactosa depende del sodio en la luz intestinal; la concentración alta de sodio en la superficie mucosa de las células facilita la penetración de azúcar en las células epiteliales, en tanto que la concentración pequeña inhibe dicho fenómeno. Esto se debe a que la glucosa y el Na^+ comparten el mismo **cotransportador** o transportador paralelo (**simporte**), el **transportador de glucosa dependiente de sodio** (SGLT, cotransportador de Na^+ y glucosa) **(fig. 26-2)**. Los miembros de esta familia de transportadores, SGLT1 y SGLT2, son parecidos a los transportadores de glucosa que intervienen en la difusión facilitada (cap. 24) porque cruzan la membrana celular 12 veces y tienen sus grupos terminales –COOH y $-NH_2$ en la superficie citoplásmica de la membrana. Sin embargo, no existe ninguna homología con la serie de transportadores del transportador de glucosa (GLUT). El sistema SGLT1 interviene en la absorción de la glucosa alimentaria en el intestino. El transportador relacionado, SGLT2 interviene en el transporte de glucosa fuera de los túbulos renales (cap. 37).

Dado que la concentración intracelular de Na^+ es baja en las células intestinales igual que en otras células, el Na^+ se desplaza a favor de su gradiente de concentración. La glucosa se mueve con el Na^+ y es liberada en la célula (fig. 26-2). El Na^+ se transporta hacia los espacios intercelulares laterales y la glucosa es transportada por GLUT2 hacia el intersticio y desde ahí hasta los capilares. Por consiguiente, el transporte de glucosa constituye un ejemplo de transporte activo secundario (cap. 2), la energía para el transporte de glucosa se obtiene de manera indirecta, por el transporte activo del Na^+ fuera de la célula. Esto mantiene el gradiente de concentración a través del borde luminal de la célula, de manera que entra una mayor cantidad de Na^+ y en consecuencia más glucosa. Cuando existen defectos congénitos en el cotransportador de Na^+/glucosa, la **absorción deficiente de glucosa/galactosa** produce diarrea grave que a menudo es mortal si estos carbohidratos no se eliminan pronto de la dieta. La glucosa junto con sus polímeros también se pueden usar para retener Na^+ en las enfermedades diarreicas, como se revisa en el capítulo 25.

También cuando conviene, SGLT-1 transporta galactosa, pero la fructosa utiliza un mecanismo diferente. Su absorción es independiente del Na^+ o del transporte de glucosa y galactosa; es transportada más bien mediante difusión facilitada desde la luz intestinal hasta los enterocitos por el GLUT5 y fuera de los enterocitos hacia el intersticio por el GLUT2. Parte de la fructosa es convertida en glucosa en las células de la mucosa.

La insulina tiene escaso efecto sobre el transporte intestinal de los carbohidratos. En este sentido, la absorción intestinal se parece a la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales de los riñones (cap. 37). En ninguno de los dos procesos es necesaria la fosforilación y los dos básicamente son normales en los diabéticos pero son deprimidos por el fármaco florizina. La tasa máxima de absorción de la glucosa en el intestino es de aproximadamente 120 g/h.

PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS

La digestión de las proteínas comienza en el estómago, donde las pepsinas fraccionan algunos de los enlaces peptídicos. Al igual que muchas de las demás enzimas que se ocupan de la digestión, las pepsinas se secretan como precursores inactivos (**proenzimas**) y se activan en el tubo digestivo. Los precursores de la pepsina se denominan pepsinógenos y son activados por el ácido gástrico. La mucosa gástrica humana contiene diversos pepsinógenos relacionados, que pueden dividirse en dos grupos inmunohistoquímicamente diferentes, pepsinógeno I y pepsinógeno II. El pepsinógeno I se encuentra sólo en las regiones secretoras de ácido, en tanto que el pepsinógeno II también se encuentra en la región pilórica. La secreción máxima de ácido se correlaciona con las concentraciones de pepsinógeno I.

Las pepsinas hidrolizan los enlaces presentes entre los aminoácidos aromáticos como la fenilalanina o la tirosina y un segundo aminoácido, de manera que los productos de la digestión péptica son polipéptidos de muy diversos tamaños. Puesto que las pepsinas tienen un pH óptimo de 1.6 a 3.2, su acción se termina cuando el contenido gástrico se mezcla con el jugo pancreático alcalino presente en el duodeno y el yeyuno. El pH del contenido intestinal en el bulbo duodenal es de 3.0 a 4.0, aunque aumenta de manera rápida; en el resto del duodeno se acerca a 6.5.

En el intestino delgado, los polipéptidos formados por la digestión gástrica se digieren más por las poderosas enzimas proteolíticas del páncreas y la mucosa intestinal. La tripsina, las quimotripsinas y la elastasa actúan sobre los enlaces peptídicos interiores de las moléculas peptídicas y se denominan **endopeptidasas**. La formación de las endopeptidasas activas a partir de sus precursores inactivos sólo ocurre cuando han llegado a su sitio de acción, a consecuencia de la acción de la hidrolasa del borde en cepillo, la **enterocinasa** (fig. 26-3). Las potentes enzimas desdobladoras de proteína presentes en el jugo pancreático son secretadas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno es convertido en la enzima activa tripsina por la **enterocinasa** cuando el jugo pancreático entra en el duodeno. La enterocinasa contiene 41% de polisacárido y este elevado contenido de polisacárido al parecer evita que se digiera a sí misma antes de ejercer su efecto. La tripsina convierte los quimotripsinógenos en qui-

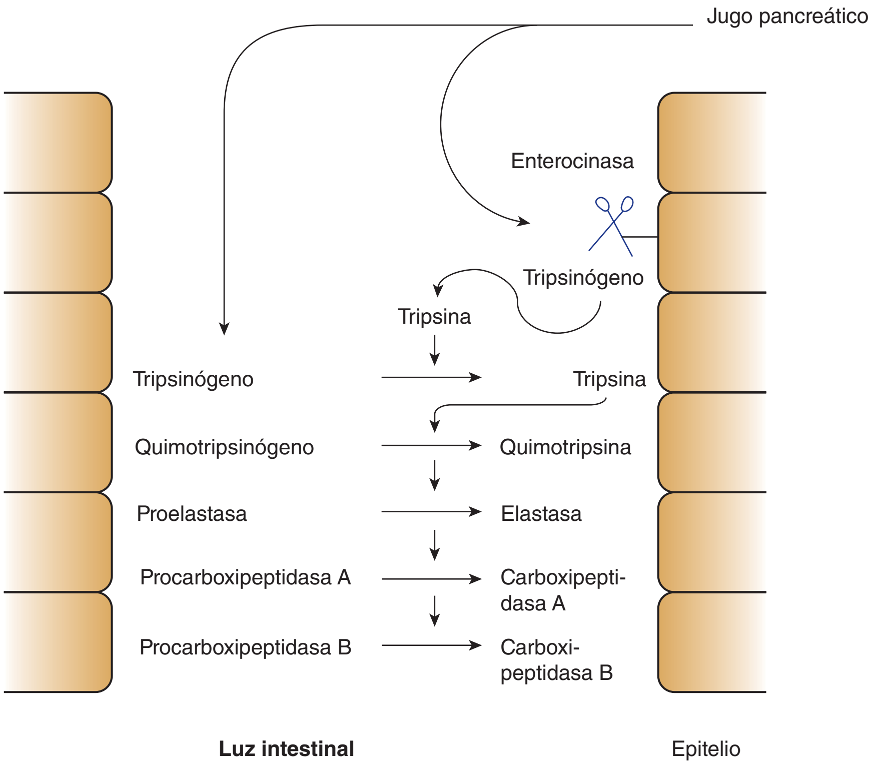


FIGURA 26-3 Mecanismo para evitar la activación de las proteasas pancreáticas hasta que llegan a la luz duodenal. El jugo pancreático contiene enzimas proteolíticas, en sus formas inactivas precursoras. Cuando dicho jugo llega al interior del duodeno, el tripsinógeno establece contacto con la enterocinasa expresada en la superficie apical de los enterocitos. En tal sitio el tripsinógeno es desdoblado a tripsina la cual a su vez activa más moléculas de tripsina y también las enzimas proteolíticas restantes.

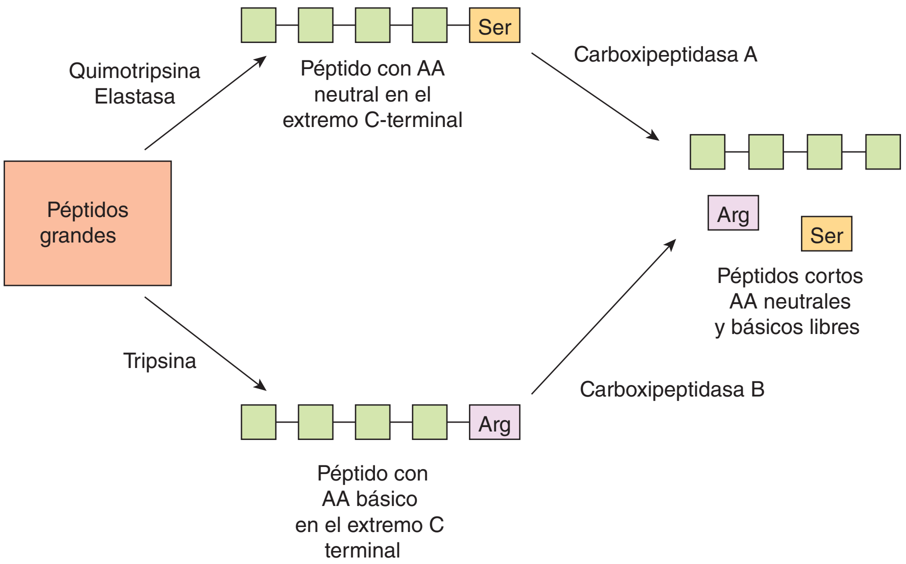

Quimotripsina
Elastasa
Ser
Péptido con AA neutral en el extremo C-terminal
Carboxipeptidasa A
Péptidos grandes
Arg
Ser
Péptidos cortos AA neutrales y básicos libres
Tripsina
Carboxipeptidasa B
Arg
Péptido con AA básico en el extremo C terminal

FIGURA 26-4 Digestión luminal de los péptidos por las endopeptidasas y las exopeptidasas pancreáticas. Se muestran en cuadros los aminoácidos individuales.

motripsinas y otras proenzimas en enzimas activas (fig. 26-3). La tripsina también puede activar al tripsinógeno, por tanto, una vez que se forma algo de tripsina, ocurre una reacción en cadena autocatalítica.

La deficiencia de enterocinasa se presenta como una anomalía congénita y desencadena una desnutrición proteínica.

Las carboxipeptidasas del páncreas son **exopeptidasas** que hidrolizan los aminoácidos en los extremos carboxilo de los polipéptidos (fig. 26-4). Algunos aminoácidos libres son liberados en la luz intestinal, pero otros se liberan en la superficie celular por las aminopeptidasas, las carboxipeptidasas, las endopeptidasas y las dipeptidasas presentes en el borde en cepillo de las células de la mucosa. Algunos dipéptidos y tripéptidos son transportados activamente hacia las células intestinales y son hidrolizados por las peptidasas intracelulares de manera que los aminoácidos entran en la circulación sanguínea. En consecuencia, la digestión final para formar aminoácidos ocurre en tres lugares: la luz intestinal, el borde en cepillo y el citoplasma de las células de la mucosa.

ABSORCIÓN

Por lo menos siete sistemas de transporte diferente llevan aminoácidos hacia los enterocitos. Cinco de estos sistemas necesitan Na^+ y aminoácidos de cotransporte así como Na^+ de una manera similar al cotransporte de Na^+ y glucosa (fig. 26-3). Dos de estos cinco sistemas también necesitan Cl^-. En los dos sistemas el transporte es independiente del Na^+.

Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados hacia los enterocitos por un sistema conocido como PepT1 (o transportador del péptido 1) que depende de H^+ en vez de Na^+ (fig. 26-5). Hay muy poca absorción de péptidos más grandes. En los enterocitos, los aminoácidos liberados de los péptidos por la hidrólisis intracelular más los aminoácidos que se absorben de la luz intestinal y del borde en cepillo son transportados fuera de los enterocitos a lo largo de sus bordes basolaterales al menos por cinco sistemas de transporte. Desde allí, entran a la sangre portal hepática.

La absorción de aminoácidos es rápida en el duodeno y el yeyuno. En sujetos sanos se absorben en poca cantidad en el íleon, dado que la mayor parte de los aminoácidos libres se asimilaron mucho antes de llegar a esa zona. Alrededor de 50% de la proteína digerida proviene de los alimentos que se ingieren, 25% de las proteínas presentes en los jugos digestivos y 25% de las células de la mucosa descamadas.

Solamente 2 a 5% de la proteína presente en el intestino delgado escapa de la digestión y de la absorción. Parte de ésta es digerida tarde o temprano por la acción de las bacterias del colon. Casi toda la proteína que se encuentra en las heces no es de origen alimentario, más bien se deriva de bacterias y de residuos celulares. Hay datos

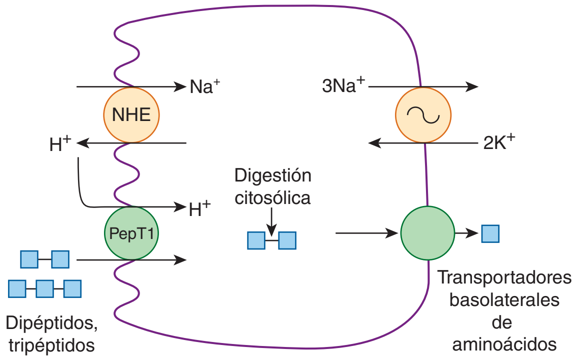


FIGURA 26-5 Procesamiento de los péptidos cortos en las células epiteliales del intestino. Los péptidos son absorbidos junto con el protón suministrado por un intercambiador apical de sodio/hidrógeno (NHE) por el transportador de péptido 1 (PepT1). Los péptidos absorbidos son digeridos por las proteasas citosólicas y los aminoácidos que sobrepasan las necesidades de la célula epitelial son transportados hacia la circulación sanguínea por una serie de proteínas basolaterales de transporte.

indicativos de que las actividades de las peptidasas del borde en cepillo y del citoplasma de las células de la mucosa aumentan cuando se reseca parte del íleo y que se alteran de manera independiente durante el ayuno. Por consiguiente, estas enzimas al parecer son objeto de una regulación homeostática. En el ser humano, un defecto congénito del mecanismo que transporta los aminoácidos neutrales en el intestino y los túbulos renales produce la **enfermedad de Hartnup**. Un defecto congénito del transporte de los aminoácidos básicos produce **cistinuria**. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no experimenta deficiencias nutricionales de estos aminoácidos en virtud de que el transporte de péptidos lo compensa.

En los lactantes, también se absorben cantidades moderadas de proteínas no digeridas. Los anticuerpos proteínicos presentes en el calostro materno en su mayor parte son inmunoglobulinas secretoras (IgA), cuya producción aumenta en la mama en las etapas finales del embarazo. Éstas cruzan el epitelio mamario mediante transcitosis y entran en la circulación del lactante desde el intestino, confiriendo una inmunidad pasiva contra las infecciones. La absorción es mediante endocitosis y exocitosis subsiguiente.

La absorción de las proteínas intactas disminuye netamente después del destete, pero los adultos aún absorben cantidades pequeñas de ellas. Las proteínas extrañas que entran en la circulación provocan la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre durante la entrada subsiguiente de una mayor cantidad de la misma proteína puede causar síntomas de alergia. Por consiguiente, la absorción de proteínas desde el intestino puede explicar la presentación de síntomas alérgicos después de consumir determinados alimentos. Se considera que la frecuencia de alergia a los alimentos en los niños es de hasta 8%. Algunos alimentos son más alergénicos que otros. Los crustáceos, los moluscos y el pescado son los alergenos frecuentes y también son relativamente frecuentes las reacciones alérgicas a legumbres, leche de vaca y clara de huevo. Sin embargo, en la mayoría de las personas no ocurre alergia a alimentos, y hay datos de que la susceptibilidad posee un componente genético.

La absorción de antígenos proteínicos, sobre todo proteínas bacterianas y virales, ocurre en las **células del micropliegue** grandes o **células M**, que son células especializadas del epitelio intestinal superpuestas a agregados de tejido linfoide (placas de Peyer). Estas células transmiten los antígenos a las células linfoides y se activan los linfocitos. Los linfoblastos activados entran a la circulación, pero después regresan a la mucosa intestinal y a otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a la exposición subsiguiente al mismo antígeno. Esta **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante (cap. 3).

ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos son desdoblados a nucleótidos en el intestino por las nucleasas pancreáticas y los nucleótidos son desdoblados a nucleósidos y ácido fosfórico por enzimas que al parecer están localizadas en las superficies luminales de las células de la mucosa. Los nucleósidos son desdoblados después en sus carbohidratos componentes y bases purina y pirimidina. Las bases se absorben mediante transporte activo. En fecha reciente fueron identificadas las familias con transportadores de nucleósidos equilibrativos (pasivos) y concentrativos (con actividad secundaria), y se expresan en la membrana apical de los enterocitos.

LÍPIDOS

DIGESTIÓN DE LAS GRASAS

En algunas especies, la lipasa lingual es secretada por las glándulas de Ebner en la cara dorsal de la lengua; el estómago también secreta lipasa (cuadro 26-1). La digestión de lípidos tiene escasa importancia cuantitativa, salvo en el marco de la insuficiencia pancreática, pero pueden generar ácidos grasos libres los cuales envían señales a muchas de las zonas distales del tubo digestivo (p. ej., origina la liberación de colecistocinina; consúltese el capítulo 25).

Por lo tanto, la mayor parte de la digestión de las grasas comienza en el duodeno y la lipasa pancreática es una de las enzimas más importantes que interviene en este proceso. Dicha enzima hidroliza los enlaces 1 y 3 de los triglicéridos (triacilgliceroles) con relativa facilidad pero actúa sobre los enlaces 2 a una velocidad muy lenta, de manera que los principales productos de su acción son los ácidos grasos libres y los 2-monoglicéridos (2-monoacilgliceroles). Su acción es sobre las grasas que se han emulsificado (véase más adelante). Su actividad es facilitada cuando una hélice anfipática que cubre el sitio activo como una tapa se dobla hacia atrás. La **colipasa** es una proteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 11 000, también es secretada en el jugo pancreático y cuando esta molécula se une al dominio terminal –COOH de la lipasa pancreática, se facilita la abertura de la tapa. La colipasa es secretada en una proforma inactiva (cuadro 26-1) y es activada en la luz intestinal por la tripsina. La colipasa también es de importancia decisiva para que la lipasa actúe, porque permite que esta última permanezca dentro de gotitas de lípidos de alimentos incluso en presencia de ácidos biliares.

Se ha identificado otra lipasa pancreática que es activada por los ácidos biliares y es la **colesterol esterasa** de 100 000 kDa que representa, en promedio 4% de la proteína total en el jugo pancreático. En los adultos, la lipasa pancreática es 10 a 60 veces más activa, pero a diferencia de esta última, la colesterol esterasa cataliza la hidrólisis de los ésteres de colesterol, los ésteres de vitaminas liposolubles y fosfolípidos y también triglicéridos. En la leche humana se identifica una enzima muy similar.

Las grasas son relativamente insolubles, lo cual limita su capacidad de cruzar la capa inmóvil y llegar a la superficie de las células mucosas. Sin embargo, en el intestino delgado experimentan emulsificación en partículas finas por la acción detergente de los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y los monoglicéridos. Cuando es grande la concentración de los ácidos biliares en el intestino, como ocurre después de contracción de la vesícula biliar, los lípidos y las sales biliares interactúan de manera espontánea para formar **micelas** (fig. 26-6). Estos cúmulos cilíndricos captan lípidos y a pesar de que es variable la concentración de estos últimos, por lo común contienen ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol en sus centros hidrófobos. La formación micelar solubiliza más los lípidos y proporciona un mecanismo para su transporte hacia los enterocitos. Por consiguiente, las micelas se desplazan a través de su gradiente de concentración traspasando la capa inerte hacia el borde en cepillo de las células de la mucosa. Los lípidos se difunden fuera de las micelas y se mantiene una solución acuosa saturada de los lípidos en contacto con el borde en cepillo de las células de la mucosa (fig. 26-6).

Los lípidos se acumulan en las micelas y el colesterol está en el centro hidrófobo, y los fosfolípidos y monoglicéridos anfipáticos están dispuestos de manera ordenada con sus cabezas hidrófilas

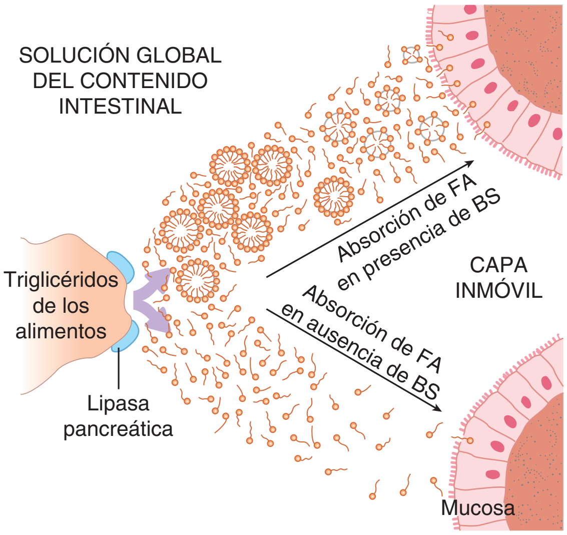

SOLUCIÓN GLOBAL DEL CONTENIDO INTESTINAL
Triglicéridos de los alimentos
Lipasa pancreática
Absorción de FA en presencia de BS
Absorción de FA en ausencia de BS
CAPA INMÓVIL
Mucosa

FIGURA 26-6 Digestión de lípidos y paso a la mucosa intestinal. Los ácidos grasos (FA) son liberados por acción de la lipasa pancreática que está en los triglicéridos de alimentos y en presencia de ácidos biliares (BS), forma micelas (estructuras circulares) que difunden a través de la capa inmóvil de la superficie mucosa. En el esquema no se muestra que la colipasa se une a los ácidos biliares en la superficie de la gotita de triglicéridos para fijar la lipasa a la superficie y permitir que ejerza así su actividad lipolítica. (Con autorización de Westergaard H. Diestchy JM: Normal mechanisms of fat absorption and derangements induced by various gastrointestinal diseases. Med Clin North Am 1974 Nov;58(16):1413-1427.)

hacia afuera y las colas hidrófobas hacia el centro. Las micelas tienen una función importante en cuanto a que conservan los lípidos en solución y los transportan hasta el borde en cepillo de las células del epitelio intestinal, sitio en el cual son absorbidas.

ESTEATORREA

Los animales sometidos a pancreatectomía y los pacientes con enfermedades que destruyen la porción exocrina del páncreas tienen deposiciones grasosas, voluminosas y de color paja (**esteatorrea**) a consecuencia de las alteraciones de la digestión y la absorción de los lípidos. La esteatorrea se debe principalmente a la deficiencia de lipasa. Sin embargo, el ácido inhibe a la lipasa y la falta de secreción alcalina por el páncreas también contribuye al disminuir el pH del contenido intestinal. En algunos casos, la hipersecreción de ácido gástrico puede causar esteatorrea. Otra causa de ésta es la reabsorción defectuosa de las sales biliares en la porción distal del íleon (cap. 29).

Cuando se excluyó la bilis del intestino, incluso la mitad de las grasas ingeridas aparecieron en las heces. También surge una malabsorción intensa de vitaminas liposolubles. Cuando se impide la resorción de las sales biliares al extirpar el íleon terminal o por enfermedad en esta zona del intestino delgado, también aumenta la cantidad de grasas en las heces, porque cuando se interrumpe la circulación enterohepática el hígado no incrementa la rapidez de producción de sales biliares en grado suficiente para compensar la pérdida.

ABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Tradicionalmente se consideraba que los lípidos entraban en los enterocitos mediante difusión pasiva, pero en la actualidad algunas pruebas indican que en tal proceso intervienen sustancias transportadoras. En el interior de las células, los lípidos son esterificados con rapidez, manteniendo un gradiente de concentración favorable de la luz intestinal hacia las células (fig. 26-7). También existen transportadores que exportan determinados lípidos de regreso hacia la luz, limitando así su disponibilidad cuando se administran por vía oral. Este es el caso de los esteroles vegetales y también del colesterol.

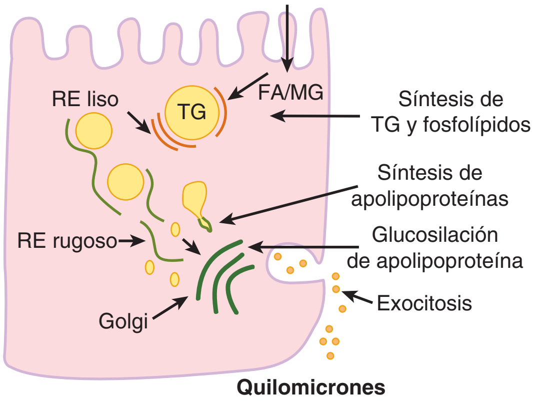

FA/MG
RE liso
TG
Síntesis de TG y fosfolípidos
Síntesis de apolipoproteínas
RE rugoso
Glucosilación de apolipoproteína
Exocitosis
Golgi
Quilomicrones

FIGURA 26-7 Procesamiento intracelular de los productos de la digestión de los lípidos. Los ácidos grasos (FA) absorbidos y los monoglicéridos (MG) son reesterificados para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico liso. Las apoproteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso son recubiertas alrededor de centros lipídicos, y los quilomicrones resultantes son secretados desde el polo basolateral de las células epiteliales mediante exocitosis.

El procesamiento de los ácidos grasos en los enterocitos depende de su tamaño. Los ácidos grasos que contienen menos de 10 a 12 átomos de carbono son lo suficientemente hidrosolubles para pasar a través del enterocito sin modificarse y son transportados activamente hacia la sangre de la vena porta. Circulan como ácidos grasos libres (no esterificados). Los ácidos grasos que contienen más de 10 a 12 átomos de carbono son demasiado insolubles para esto. Son reesterificados a triglicéridos en los enterocitos. Asimismo, parte del colesterol absorbido es esterificado. Los triglicéridos y también los ésteres de colesterol son luego recubiertos con una capa de proteína, colesterol y fosfolípido para formar quilomicrones. Salen de la célula y entran en los linfáticos en virtud de que son demasiado grandes para pasar a través de las uniones entre las células endoteliales de los capilares (fig. 26-7).

En las células de la mucosa, la mayor parte de los triglicéridos se forma por la activación de los 2-monoglicéridos absorbidos, principalmente en el retículo endoplásmico liso. Sin embargo, parte del triglicérido se forma a partir de glicerofosfato, el cual, a su vez, es un producto del catabolismo de la glucosa. El glicerofosfato también es convertido en glicerofosfolípidos que participan en la formación de quilomicrones. La acilación de glicerofosfato y la formación de lipoproteínas ocurren en el retículo endoplásmico rugoso. Las fracciones de carbohidratos se agregan a las proteínas en el aparato de Golgi y los quilomicrones “acabados” son extruidos por exocitosis desde la cara basolateral de la célula.

La mayor absorción de los ácidos grasos de cadena larga sucede en las porciones superiores del intestino delgado, pero también se absorben algunas cantidades apreciables en el íleon. Con un consumo moderado de lípidos, se absorbe 95% o más de los lípidos ingeridos. Los procesos que intervienen en la absorción de las grasas no están completamente maduros al nacer y los lactantes no absorben 10 a 15% de los lípidos. Por consiguiente, son más susceptibles a los efectos nocivos de los procesos patológicos que reducen la absorción de los lípidos.

ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN EL COLON

Cada vez se presta más atención a los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que se producen en el colon y se absorben en el mismo. Los SCFA son ácidos débiles de dos a cinco carbonos que tienen una concentración normal promedio de casi 80 mmol/L en la luz intestinal. Alrededor de 60% del total es acetato, 25% propionato y 15% butirato. Se forman por la acción de las bacterias colónicas sobre los carbohidratos complejos, los almidones resistentes y otros componentes de la fibra alimentaria, es decir, el material que no se digiere en el tubo digestivo alto y entra en el colon.

Los SCFA absorbidos son metabolizados y contribuyen en grado importante al consumo calórico total. Además, también ejercen un efecto trófico sobre las células epiteliales del colon, combaten la inflamación y son absorbidos en parte por el intercambio de H^+, ayudando a mantener el equilibrio acidobásico. Los SCFA son absorbidos mediante transportadores específicos presentes en las células epiteliales del colon. Los SCFA también favorecen la absorción de Na^+, aunque no se ha establecido aún el mecanismo preciso para la absorción acoplada de Na^+-SCFA.

ABSORCIÓN DE VITAMINAS Y MINERALES

VITAMINAS

Se ha definido a las vitaminas como moléculas pequeñas que intervienen en forma indispensable en reacciones bioquímicas del organismo y que deben estar presentes en los alimentos porque no se sintetizan en forma endógena. Los comentarios sobre estas moléculas son de máxima importancia para lograr la nutrición de los humanos, y se exponen al final de este capítulo, pero en esta sección se revisan los principios generales de su digestión y absorción. Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se ingieren en la forma de ésteres y la colesterol esterasa debe digerirlas antes de que se absorban; también son muy insolubles en el intestino y por tal razón su absorción depende del todo de su incorporación en las micelas. Su absorción es deficiente si disminuye la absorción de grasas al faltar las enzimas pancreáticas o si se excluye la bilis del intestino por obstrucción del colédoco.

Casi todas las vitaminas se absorben en la zona del yeyuno, pero la vitamina B_{12} se absorbe en el íleon; ésta se une a un factor intrínseco que es una proteína secretada por las células parietales del estómago, y el complejo se absorbe en la mucosa ileal.

La absorción de vitamina B_{12} y la absorción de folato son independientes del Na^+, pero las siete vitaminas hidrosolubles restantes (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, pantotenato, biotina y ácido ascórbico) son absorbidas por portadores que son cotransportadores del Na^+.

CALCIO

Se absorbe un total de 30 a 80% del calcio ingerido. En el capítulo 21 se describe la absorción y su relación con el 1,25-dihidroxicolecalciferol. A través de este derivado de la vitamina D, la absorción de Ca^{2+} se ajusta a las necesidades del organismo; aumenta cuando existe una deficiencia y disminuye en el caso de exceso. La absorción de calcio también es facilitada por la proteína. Es inhibida por los fosfatos y los oxalatos en virtud de que estos aniones forman sales insolubles con el Ca^{2+} en el intestino. La absorción de magnesio también es facilitada por la proteína.

HIERRO

En los adultos, la cantidad de hierro que se pierde del organismo es relativamente pequeña. Las pérdidas por lo general no son reguladas y las reservas totales de hierro del organismo son controladas por los cambios en la rapidez con la que se absorben desde el intestino. Los individuos del género masculino pierden alrededor de 0.6 mg/día, en gran parte a través de las heces. Las premenopáusicas tienen una pérdida mayor y variable que, en promedio, es del doble de la cifra mencionada, por la pérdida adicional de hierro durante la menstruación.

El consumo diario promedio de hierro en Estados Unidos y en Europa es de casi 20 mg, pero la cantidad que se absorbe equivale sólo a las pérdidas. Por consiguiente, la cantidad de hierro que se absorbe normalmente es casi 3 a 6% de la cantidad ingerida. Diversos factores relacionados con la alimentación afectan la disponibilidad de hierro para la absorción. Por ejemplo, el ácido fítico presente en los cereales reacciona con el hierro para formar compuestos insolubles en el intestino, lo mismo que los fosfatos y los oxalatos.

La mayor parte del hierro de la alimentación se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}), en tanto que la forma ferrosa (Fe^{2+}) es la que se absorbe. La actividad de la reductasa de Fe^{3+} se asocia con el transportador de hierro en los bordes en cepillo de los enterocitos (fig. 26-8). Las secreciones gástricas disuelven el hierro y permiten que forme complejos solubles con el ácido ascórbico y otras sustancias que ayudan a su reducción a la forma Fe^{2+}. La importancia de esta función en el ser humano se refleja en el hecho de que la anemia ferropénica es una complicación problemática y relativamente frecuente de la gastrectomía parcial.

Casi toda la absorción de hierro ocurre en el duodeno. El transporte de Fe^{2+} hacia los enterocitos ocurre a través del transportador de metal divalente 1 (**DMT1**) (fig. 26-8). Parte del mismo se almacena en la ferritina, y la restante es transportada fuera de los enterocitos por un transportador basolateral denominado **ferroportina 1**. Una proteína llamada **hefaestina** (**Hp**) se asocia a la ferroportina 1. No es un transportador en sí, pero facilita el transporte basolateral. En el plasma, el Fe^{2+} es convertido en Fe^{3+} y se fija a la proteína transportadora de hierro **transferrina**. Esta proteína tiene dos sitios de fijación de hierro. En condiciones normales, la transferrina tiene una saturación de casi 35% y la concentración plasmática normal de hierro es de 130 μg/100 ml (23 μmol/L) en los varones y 110 μg/100 ml (19 μmol/L) en las mujeres.

El **hem** (cap. 31) se une a una proteína apical transportadora en los enterocitos y es transportado hacia el citoplasma. Aquí, la HO2, un subtipo de oxigenasa de hem, retira el Fe^{2+} de la porfirina y lo añade al depósito intracelular de Fe^{2+}.

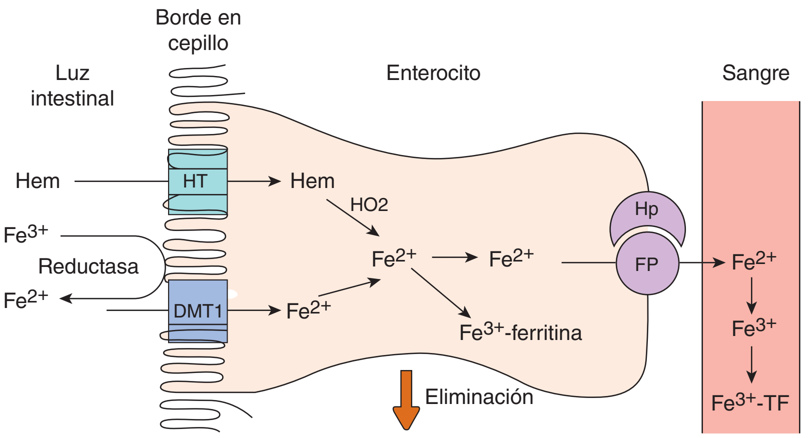


FIGURA 26-8 **Absorción del hierro.** El Fe^{3+} es convertido en Fe^{2+} por la reductasa férrica y el Fe^{2+} es transportado hacia el enterocito por el transportador de hierro de la membrana apical (DMT1). El hem es transportado hacia el enterocito por un transportador de hem (HT) independiente y el HO2 libera Fe^{2+} del hem. Parte del Fe^{2+} intracelular es convertido a Fe^{3+} y se une a la ferritina. El resto se une a la ferroportina (FP) del transportador Fe^{2+} basolateral y es transportado al líquido intersticial. El transporte es facilitado por la hefaestina (Hp). En el plasma, el Fe^{2+} es convertido en Fe^{3+} y se une a la proteína de transporte de hierro transferrina (TF).

Setenta por ciento del hierro del organismo se encuentra en la hemoglobina, 3% en la mioglobina y el resto en la ferritina, que está presente no sólo en los enterocitos, sino también en muchas otras células. La apoferritina es una proteína globular constituida por 24 subunidades. La ferritina es fácilmente visible bajo el microscopio electrónico y se ha utilizado como un marcador en estudios de fagocitosis y fenómenos relacionados. Las moléculas de ferritina en las membranas lisosómicas pueden agregarse en depósitos que contienen hasta 50% de hierro. Estos depósitos se denominan **hemosiderina**.

La absorción intestinal de hierro es regulada por tres factores: el consumo reciente de hierro con los alimentos, el estado de las reservas de hierro en el organismo y el estado de la eritropoyesis en la médula ósea. La operación normal de los factores que mantienen el equilibrio del hierro es esencial para la salud (Recuadro clínico 26-2).

CONTROL DE LA INGESTIÓN DE NUTRIENTES

La ingestión de nutrientes se efectúa bajo un control complejo en que intervienen señales provenientes de la periferia y del sistema nervioso central. Para complicar el asunto, las funciones superiores también modulan la respuesta a estímulos centrales y periféricos que inducen o inhiben la ingestión de alimentos; como consecuencia, preferencias alimentarias, emociones, entorno, estilo de vida y ritmo circadianos pueden ejercer efectos profundos en la búsqueda o rechazo de alimentos y el tipo de ellos que se ingiere.

Muchas de las hormonas y otros factores que son liberados en forma coincidente durante una comida y que pueden desempeñar otras acciones importantes en la digestión y la absorción (cap. 25), también intervienen en la regulación del comportamiento alimentario (fig. 26-9). Por ejemplo, CCK producida por células I en el intestino o liberado por terminaciones nerviosas en el cerebro inhibe aún más la ingestión de alimentos, razón por la que se ha definido como

RECUADRO CLÍNICO 26-2

Trastornos de la absorción del hierro

La deficiencia de hierro produce anemia. Por lo contrario, la sobrecarga de hierro produce la acumulación de hemosiderina en los tejidos, causando **hemosiderosis**. Las cantidades grandes de **hemosiderina** lesionan los tejidos como el cuadro que se observa en el trastorno genético frecuente llamado hemocromatosis.

Este síndrome se caracteriza por pigmentación de la piel, lesión pancreática con diabetes ("diabetes bronceada"), cirrosis hepática, una frecuencia alta de carcinoma hepático y atrofia gonadal. La hemocromatosis puede ser hereditaria o adquirida. La causa más frecuente de las formas hereditarias es un gen *HFE* mutado que es frecuente en la población caucásica. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y está íntimamente ligado con el antígeno leucocitario humano-A (HLA-A). Todavía se desconoce de qué manera las mutaciones en el gen *HFE* producen hemocromatosis, pero los individuos que son homogéneos para las mutaciones de *HFE* absorben cantidades excesivas de hierro en virtud de que el gen normalmente inhibe la excreción de los transportadores duodenales que participan en la absorción del hierro. La hemocromatosis adquirida se presenta cuando el sistema regulador del hierro es superado por las cargas excesivas de hierro a consecuencia de la destrucción crónica de los eritrocitos, hepatopatías o transfusiones repetidas en enfermedades como la anemia que no responde al tratamiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Si se diagnostica la hemocromatosis hereditaria antes de que se acumulen cantidades excesivas de hierro en los tejidos, es posible prolongar sustancialmente la esperanza de vida, por medio de sangrías repetidas.

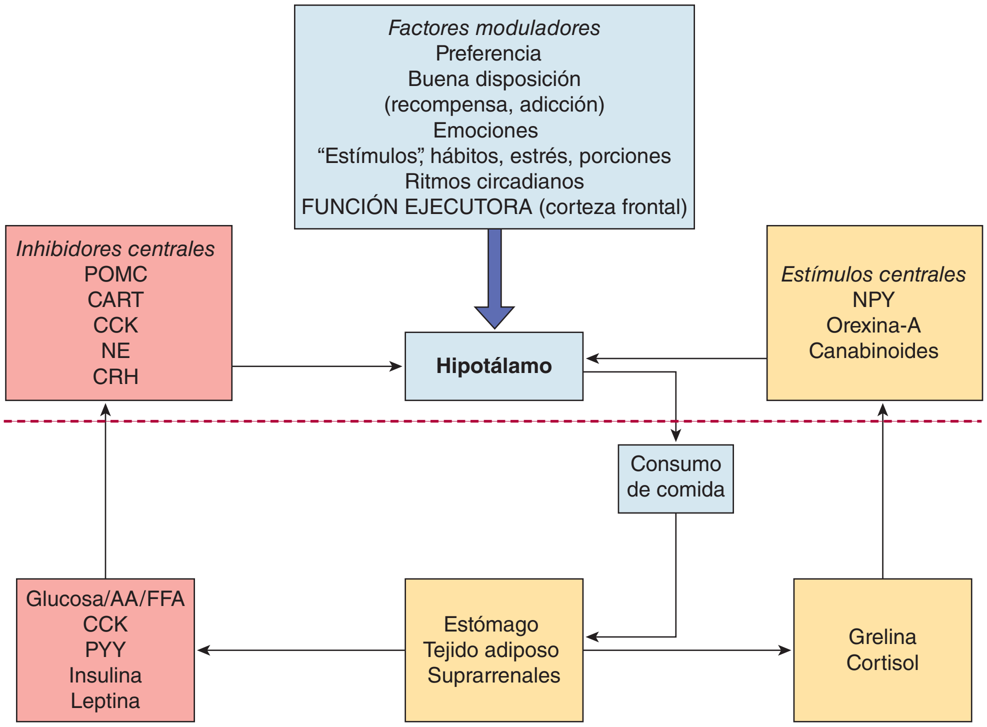


FIGURA 26-9 Resumen de los mecanismos que controlan la ingestión de alimentos. Los estímulos periféricos y sus inhibidores, liberados con anticipación o en respuesta a la ingestión de alimentos, cruzan la barrera hematoencefálica (señalada por la línea roja de guiones) y activan la liberación, la síntesis (o ambas) de los factores centrales en el hipotálamo, que intensifican o disminuyen la ingestión ulterior de alimentos. El consumo de comida también puede ser modulado por señales que provienen de centros superiores como se muestra en el esquema. En él no se incluye el hecho de que las orexinas periféricas disminuyan la producción de inhibidores centrales y viceversa. (Basada en la figura reproducida con autorización del Dr. Samuel Klein, Washington University.)

factor de saciedad o **anorexina**. La colecistocinina y otros factores similares han generado gran interés en la industria farmacéutica, en intentos de que sus derivados podrían ser útiles como complementos de dietas, un objetivo que adquiere enorme urgencia ante la llamada "epidemia" de obesidad que se observa en países del hemisferio occidental (Recuadro clínico 26-3).

La leptina y la grelina son factores periféricos que actúan de manera recíproca en la ingestión de alimentos y han surgido como reguladores críticos en este sentido. Ambos activan sus receptores en el hipotálamo, que desencadenan las cascadas de señalización que culminan en cambios en la ingestión de alimentos. La leptina es producida por el tejido adiposo y "marca" en éste el estado que guardan las reservas de grasa. Al aumentar de tamaño los adipocitos liberan cantidades mayores de leptina, lo que tiende a disminuir la ingestión de alimentos, en parte al incrementar la expresión de otros factores anorexígenos en el hipotálamo como es la proopiomelanocortina (POMC); el transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART), la neurotensina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La leptina también estimula el metabolismo (capítulo 18). Sin embargo, datos obtenidos de estudios en animales han indicado que es posible adquirir resistencia a los efectos de la leptina y en tal entorno persiste la ingestión de alimentos a pesar de contar con reservas adecuadas de grasa (o incluso cada vez mayores) situación que culmina en la obesidad.

Por otra parte, la grelina es predominantemente la **orexina** de acción rápida que estimula la ingestión de alimentos. Es producida de modo principal en el estómago y también en otros tejidos como el páncreas y las suprarrenales, en respuesta a cambios en el estado nutricional (las concentraciones de grelina circulante aumentan antes de consumir un alimento para disminuir después de dicha actividad). Se piensa que intervienen predominantemente durante el comienzo de la ingestión del alimento, diferente a los efectos a largo plazo de la leptina. Sin embargo, a semejanza de esta última, los efectos de la grelina surgen más bien por medio de acciones en el hipotálamo. Incrementa la síntesis, la liberación (o ambas) de orexinas centrales que incluyen el neuropéptido Y y los canabinoides, y suprime la capacidad de la leptina para estimular los factores anorexígenos expuestos en párrafos anteriores. La pérdida de la actividad de la grelina puede explicar en parte la eficacia de técnicas de derivación gástrica contra la obesidad. Su secreción también puede ser inhibida por la leptina, lo cual destaca la reciprocidad de estas hormonas. Sin embargo, hay datos que sugieren que la capacidad de la leptina para aminorar la secreción de grelina se pierde en el marco de la obesidad.

PRINCIPIOS NUTRICIONALES Y METABOLISMO ENERGÉTICO

Los seres humanos oxidan carbohidratos, proteínas y grasas y generan principalmente CO_2, H_2O y la energía necesaria para todos los fenómenos vitales (Recuadro clínico 26-3). También se producen CO_2, H_2O y la energía cuando el alimento se metaboliza fuera del cuerpo. Sin embargo, en el cuerpo, la oxidación no es una reacción semiexplosiva de un solo paso, más bien es un proceso gradual, com-

RECUADRO CLÍNICO 26-3

Obesidad

La obesidad es el problema nutricional más frecuente y más costoso en Estados Unidos. Un indicador conveniente y fiable de la grasa corporal es el **índice de masa corporal** (**BMI**), que es el peso corporal (en kilogramos) dividido entre el cuadrado de la talla (en metros). Los valores mayores a 25 son anormales. Los individuos con valores de 25 a 30 tienen sobrepeso y los que muestran valores >30 son obesos. En Estados Unidos, 34% de la población tiene sobrepeso y 34% es obesa. La frecuencia de la obesidad también está aumentando en otros países. De hecho, el Worldwatch Institute ha calculado que aunque el hambre sigue siendo un problema en muchas partes del mundo, el número de personas con sobrepeso en el mundo en la actualidad es tan grande como el número de personas con desnutrición. La obesidad constituye un problema en virtud de sus complicaciones. Se relaciona con ateroesclerosis acelerada y una mayor frecuencia de enfermedades de la vesícula biliar y de otros órganos. Su relación con la diabetes tipo 2 es muy notable. A medida que aumenta el peso, la resistencia a la insulina se incrementa y aparece la diabetes. Por lo menos en algunos casos, se restablece la tolerancia a la glucosa cuando se adelgaza. Además, las tasas de mortalidad por muchos tipos de cáncer aumentan en los individuos obesos. Las causas de la elevada incidencia de obesidad en la población general probablemente son múltiples. Los estudios de gemelos criados por separado muestran un componente genético definido. Se ha señalado que a través de gran parte de la evolución humana, las hambrunas han sido frecuentes y los mecanismos que han permitido el mayor almacenamiento de energía en forma de grasa han tenido un valor para la supervivencia. Sin embargo, en la actualidad los alimentos son abundantes en muchos países y la capacidad para aumentar y retener las grasas se ha convertido en un problema. Según se indicó antes, la causa fundamental de la obesidad todavía es un exceso de aporte de energía en el alimento con respecto al consumo de energía. Si a los voluntarios humanos se les alimenta con una dieta hipercalórica fija, algunos aumentan de peso con más rapidez que otros, pero el aumento de peso más lento se debe a un mayor consumo de energía en forma de pequeños movimientos agitados (**termogénesis por actividad que no es ejercicio; NEAT**). El peso corporal por lo general aumenta a una velocidad lenta pero constante durante toda la vida adulta. La disminución de la actividad física es sin duda un factor que contribuye a este incremento, pero la menor sensibilidad a la leptina también puede desempeñar una función.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La obesidad ha alcanzado la condición de un grave problema médico y de salud pública, porque su tratamiento eficaz depende impresionantemente de modificaciones en el estilo de vida. El adelgazamiento a largo plazo se alcanza sólo si se disminuye la ingestión de alimentos, se incrementa el consumo calórico o en circunstancias óptimas se emprende una combinación de ambos factores. El ejercicio sólo rara vez es suficiente, porque induce típicamente a la persona a ingerir más calorías. Para personas muy obesas y que han presentado graves complicaciones clínicas como resultado, se han creado estrategias operatorias para disminuir el volumen del depósito gástrico, "esquivarlo" o realizar las dos maniobras. Con los procedimientos quirúrgicos mencionados se busca disminuir la cantidad de alimentos que tolera el individuo, pero puede tener efectos metabólicos muy intensos aun antes de que se produzca la pérdida ponderal importante, tal vez como disminución de la producción de orexinas periféricas por el intestino. Las compañías farmacéuticas también exploran activamente las características íntimas de orexinas y anorexinas para obtener fármacos que actúen en zonas centrales del sistema nervioso para modificar el consumo de alimentos (fig. 26-9).

plejo y lento denominado **catabolismo**, el cual libera energía en cantidades pequeñas utilizables. La energía puede almacenarse en el organismo en forma de compuestos de fosfato de alta energía especiales y en forma de proteínas, grasas y carbohidratos complejos sintetizados a partir de moléculas más simples. La formación de estas sustancias por procesos que captan en lugar de liberar energía se denomina **anabolismo**. En este capítulo se integra la consideración de la función endocrina al proporcionarse un breve resumen de la producción y la utilización de la energía y el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.

ÍNDICE METABÓLICO

La cantidad de energía liberada por el catabolismo de los alimentos en el cuerpo es la misma que la liberada por la combustión del alimento fuera del cuerpo. La energía liberada por los procesos catabólicos del cuerpo es utilizada para mantener las funciones corporales, digerir y metabolizar los alimentos, la termorregulación y la actividad física. Se manifiesta en trabajo externo, calor y almacenamiento de energía:

$$\text{Gasto de energía} = \text{trabajo externo} + \text{almacenamiento de energía} + \text{calor}$$

La cantidad de energía liberada por unidad de tiempo se llama **índice metabólico**. Las contracciones musculares isotónicas realizan trabajo a una eficiencia máxima que se aproxima a 50%.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{Trabajo realizado}}{\text{Energía total consumida}}$$

Básicamente toda la energía de las contracciones isométricas se manifiesta por calor, dado que se realiza un trabajo externo mínimo o nulo (fuerza multiplicada por la distancia que la fuerza moviliza a una masa) (cap. 5). La energía es almacenada mediante la formación de compuestos de alta energía. La cantidad de energía almacenada es variable, pero en los individuos en ayuno es de 0 o negativo. Por tanto, en un individuo adulto que no ha comido recientemente y que no se está moviendo (o creciendo, reproduciéndose o lactando), todo el gasto de energía se manifiesta como calor.

CALORÍAS

La unidad estándar de la energía calórica es la **caloría (cal)**, que se define como la cantidad de energía calórica necesaria para elevar 1° la temperatura de 1 g de agua, de 15°C a 16°C. A esta unidad también se le denomina caloría gramo, caloría pequeña o caloría estándar. La unidad que suele utilizarse en fisiología y medicina es la **kilocaloría** (**kcal**), que equivale a 1 000 cal.

Los valores calóricos de las partículas alimenticias comunes, según se miden en un calorímetro de bomba, son de 4.1 kcal/g de carbohidrato, 9.3 kcal/g de lípidos y 5.3 kcal/g de proteína. En el cuerpo, se obtienen valores similares para los carbohidratos y las grasas, pero la oxidación de la proteína es incompleta y los productos terminales del catabolismo de las proteínas son la urea y los compuestos nitrogenosos afines, además del CO_2 y el H_2O (véase más adelante). Por tanto, el valor calórico de la proteína en el organismo es de sólo 4.1 kcal/g.

COCIENTE RESPIRATORIO (RQ)

El **cociente respiratorio** (**RQ**) es la proporción en equilibrio del volumen de CO_2 producido con el volumen de O_2 consumido por unidad de tiempo. Debe distinguirse del **cociente de intercambio respiratorio** (**R**), que es la proporción de CO_2 con O_2 en un determinado momento independientemente de que se haya o no alcanzado el equilibrio. El R es afectado por otros factores además del metabolismo. Se puede calcular el RQ y el R a partir de las reacciones que ocurren fuera del organismo, para órganos y tejidos individuales lo mismo que para todo el cuerpo. El RQ de los carbohidratos es de 1.00 y el de los lípidos es cerca de 0.70. Esto se debe a que el H y el O están presentes en el carbohidrato en las mismas proporciones que en el agua, en tanto que en las diversas grasas, se necesita O_2 adicional para la formación de H_2O.

Carbohidrato:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$

(glucosa)

$$RQ = 6/6 = 1.00$$

Lípidos:

$$2C_{51}H_{98}O_6 + 145O_2 \rightarrow 102CO_2 + 98H_2O$$

(tripalmitina)

$$RQ = 102/145 = 0.703$$

Determinar el RQ de la proteína en el organismo es un procedimiento complejo pero se ha calculado un valor promedio de 0.82. Las cantidades aproximadas de carbohidratos, proteínas y lípidos que son oxidados en el organismo en un determinado momento pueden calcularse a partir del RQ y la excreción urinaria de nitrógeno. El RQ y el R para todo el organismo difieren en diversos estados. Por ejemplo, durante la hiperventilación, el R aumenta en virtud de que se está expulsando CO_2. Durante el ejercicio vigoroso, el R puede llegar a 2.00 en virtud de que se está exhalando CO_2 y el ácido láctico derivado de la glucólisis anaerobia se está convirtiendo en CO_2 (véase más adelante). Después del ejercicio, el R puede descender por algunos momentos a 0.50 o menos. En la acidosis metabólica, el R aumenta en virtud de que la compensación respiratoria de la acidosis hace que se eleve la cantidad de CO_2 exhalado (cap. 35). En la acidosis grave, el R puede ser mayor de 1.00. En la alcalosis metabólica, el R desciende.

CUADRO 26-2 Factores que afectan al índice metabólico

Ejercicio muscular durante o justo antes de la medición
Ingestión reciente de alimento
Temperatura ambiental elevada o baja
Talla, peso y área de superficie
Sexo
Edad
Crecimiento
Reproducción
Lactancia
Estado emocional
Temperatura corporal
Concentraciones sanguíneas de hormonas tiroideas
Concentraciones de adrenalina y noradrenalina en la circulación sanguínea

El consumo de O_2 y la producción de CO_2 de un órgano puede calcularse en equilibrio multiplicando su flujo sanguíneo por unidad de tiempo por las diferencias arteriovenosas de O_2 y CO_2 a través del órgano, y después se puede calcular el RQ. Los datos acerca del RQ de órganos independientes son de considerable interés para deducir los fenómenos metabólicos que ocurren en ellos. Por ejemplo, regularmente el RQ del cerebro es de 0.97 a 0.99, lo que indica que su combustible principal pero no único es el carbohidrato. Durante la secreción del jugo gástrico, el estómago tiene un R negativo porque capta más CO_2 de la sangre arterial que el que vierte en la sangre venosa (cap. 26).

FACTORES QUE AFECTAN AL ÍNDICE METABÓLICO

Este índice es afectado por muchos factores (cuadro 26-2). El más importante es el esfuerzo muscular. El consumo de O_2 se eleva no sólo durante el esfuerzo sino también por el tiempo que sea necesario para compensar la deuda de O_2 (cap. 5). Los alimentos recientemente ingeridos también aumentan el índice metabólico debido a su **acción dinámica específica** (**SDA**). La SDA de un alimento es el consumo de energía obligatorio que ocurre durante su asimilación en el organismo. Se requieren 30 kcal para asimilar la cantidad de proteínas suficiente para elevar el índice metabólico 100 kcal; 6 kcal para asimilar una cantidad similar de carbohidratos, y 5 kcal para asimilar una cantidad idéntica de lípidos. No se conoce bien la causa de la SDA, que puede durar hasta seis horas.

Otro factor que estimula el metabolismo es la temperatura ambiental. La curva que relaciona el índice metabólico con la temperatura ambiental tiene forma de U. Cuando la temperatura ambiental es menor que la corporal, se activan mecanismos conductores de calor como los escalofríos, y aumenta el índice metabólico. Cuando la temperatura es tan alta que eleva la temperatura corporal, por lo general se aceleran los procesos metabólicos y el índice metabólico aumenta casi 14% por cada grado Celsio de elevación.

El índice metabólico determinado en reposo en una habitación a una temperatura cómoda en la zona termoneutral 12 a 14 horas después de la última comida se denomina **índice metabólico basal** (**BMR**). Este valor desciende casi 10% durante el sueño y hasta 40% durante el ayuno prolongado. El índice durante las actividades diurnas normales, desde luego, es más alto que el BMR en virtud de la actividad muscular y la ingestión de alimentos. Suele afirmarse que el **índice metabólico máximo** que se alcanza durante el ejercicio es 10 veces mayor que el BMR, pero los deportistas entrenados pueden aumentar su índice metabólico hasta 20 veces.

El BMR de un varón de talla promedio es de casi 2 000 kcal/día. Los animales de gran tamaño tienen BMR absolutos más elevados, pero la proporción del BMR con el peso corporal en los animales pequeños es mucho mayor. Una variable que se correlaciona bien con el índice metabólico en las diferentes especies es el área de superficie corporal. Esto sería de esperarse porque el intercambio de calor ocurre en la superficie del cuerpo. La relación real con el peso corporal (W) sería:

$$\text{BMR} = 3.52\text{W}^{0.67}$$

Sin embargo, mediciones repetidas por múltiples investigadores han demostrado un exponente más elevado, que promedia 0.75:

$$\text{BMR} = 3.52\text{W}^{0.75}$$

Por consiguiente, la pendiente de la línea que relaciona el índice metabólico con el peso corporal es más pronunciada de lo que sería si la relación se debiera únicamente al área corporal (fig. 26-10). Existen muchas controversias con respecto a la causa de la mayor pendiente pero no se han dilucidado.

Para la aplicación clínica, el BMR suele expresarse como un porcentaje de aumento o disminución por encima o por debajo de una serie de valores normales que generalmente se utilizan como de referencia. Por consiguiente, un valor de +65 significa que el BMR del individuo es 65% mayor de la norma para la edad y el sexo correspondientes. La disminución del metabolismo que depende de la pérdida de peso corporal es la explicación parcial del hecho de que cuando una persona trata de adelgazar, al inicio la pérdida ponderal es rápida para después lentificarse.

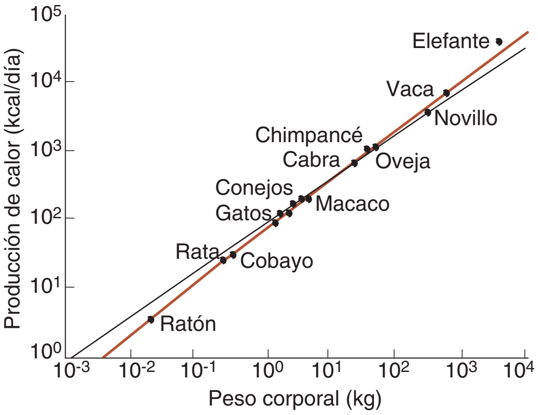


FIGURA 26-10 Correlación entre el índice metabólico y el peso corporal, registrados en escalas logarítmicas. La pendiente de la línea de color es 0.75. La línea negra representa la forma en que el área de superficie aumenta con el peso para formas geométricamente similares y tiene una pendiente de 0.67. (Reproducida con autorización de McMahon TA: Size and shape in biology. Science 1973;179:1201. Copyright © 1973 por la American Association for the Advancement of Science.)

EQUILIBRIO ENERGÉTICO

La primera ley de la termodinámica, el principio que señala que la energía no se crea ni se destruye sino que sólo se transforma, es aplicable a los organismos vivientes lo mismo que a los sistemas inanimados. Por tanto, se puede hablar de un **equilibrio de la energía** entre el consumo calórico y el gasto de energía. Si el contenido calórico de los alimentos ingeridos es menor que el gasto de energía, es decir, si el equilibrio es negativo, se utilizan las reservas endógenas. El glucógeno, la proteína corporal y las grasas son catabolizados y el individuo pierde peso. Si el valor calórico del consumo de alimento supera la pérdida de energía por calor y trabajo, y el alimento se digiere y se absorbe en forma apropiada, es decir, si el equilibrio es positivo, se almacena energía y el individuo aumenta de peso.

Para equilibrar el gasto basal de manera que puedan realizarse las tareas que consumen energía y que son esenciales para la vida, el adulto promedio debe ingerir alrededor de 2 000 kcal/día. Las necesidades calóricas por arriba del nivel basal dependen de la actividad del individuo. El estudiante sedentario promedio (o profesor) necesita otras 500 kcal, en tanto que un leñador necesita hasta 3 000 kcal adicionales por día.

NUTRICIÓN

El objetivo de la nutrición es determinar los tipos y las cantidades de alimento que favorecen la salud y el bienestar. Esto comprende no sólo los problemas de desnutrición sino también los de sobrenutrición, gusto y disponibilidad (Recuadro clínico 26-4). Sin embargo, determinadas sustancias son componentes esenciales de cualquier dieta humana. Muchos de estos compuestos se han mencionado en secciones previas de este capítulo y más adelante se presenta un breve resumen de los componentes de la alimentación que son esenciales y convenientes.

COMPONENTES ESENCIALES DE LA ALIMENTACIÓN

Una alimentación óptima incluye, además de agua suficiente (cap. 37), calorías, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas en proporciones adecuadas.

CONSUMO Y DISTRIBUCIÓN CALÓRICA

Como se indicó antes, el valor calórico del consumo de alimentos debe ser aproximadamente equivalente a la energía que se consume para mantener el peso corporal. Además de las 2 000 kcal/día necesarias para satisfacer las necesidades basales, se necesitan 500 a 2 500 kcal/día (o más) para cumplir con las demandas energéticas de las actividades cotidianas.

RECUADRO CLÍNICO 26-4

El síndrome de absorción deficiente (malabsorción)

Las funciones de digestión y absorción del intestino delgado son esenciales para la vida. Sin embargo, la capacidad digestiva y de absorción del intestino es mayor que la necesaria para la función normal (la **reserva anatómica**). La resección de segmentos cortos del yeyuno o del íleon por lo general no causa síntomas graves y ocurre hipertrofia e hiperplasia compensadora de la mucosa residual. Sin embargo, cuando se extirpa o "esquiva" más de la mitad del yeyunoíleon (**síndrome de intestino corto**) disminuye la absorción de nutrientes y vitaminas a un grado que es muy difícil evitar la malnutrición y la consunción (**malabsorción**). La extirpación del íleon terminal también impide la absorción de los ácidos biliares, lo cual a su vez origina deficiencia en la absorción de grasas.

También produce diarrea porque las sales biliares que no se absorben entran en el colon, donde activan la secreción de cloruro (cap. 25). Otras complicaciones de la resección intestinal o de la derivación intestinal comprenden hipocalcemia, artritis, hiperuricemia y posiblemente infiltración adiposa del hígado, seguida de cirrosis. Diversos procesos patológicos también pueden alterar la absorción sin pérdida de la longitud intestinal. El tipo de deficiencia que se produce a veces se denomina **síndrome de absorción deficiente** (**malabsorción**). Este patrón varía un poco según la causa, pero puede comprender absorción deficiente de aminoácidos con una notable emaciación corporal y, tarde o temprano, hipoproteinemia y edema. También se deprime la absorción de carbohidratos y de grasas. Dada la absorción defectuosa de las grasas, las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben en cantidades adecuadas. Uno de los trastornos más interesantes que produce el síndrome de absorción deficiente es la enfermedad autoinmunitaria (**enfermedad celiaca**). Ésta se presenta en individuos con predisposición genética que tienen el antígeno HLA-DQ2 o DQ8 del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II (cap. 3). En estos individuos, el gluten y las proteínas íntimamente relacionadas hacen que las células T intestinales presenten una respuesta inmunitaria inadecuada que lesiona a las células epiteliales del intestino y produce un aplanamiento de las vellosidades y de la mucosa. Estas proteínas se encuentran en el trigo, el centeno, la cebada y en menor grado en la avena (pero no en el arroz ni en el maíz). Cuando los granos que contienen gluten se eliminan de la dieta, por lo general se normaliza la función intestinal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la absorción deficiente depende de la causa primaria. En la enfermedad celiaca la mucosa se normaliza si se excluyen estrictamente de la alimentación los alimentos que contienen gluten, si bien es una medida difícil de alcanzar. La diarrea que acompaña a la malabsorción de ácidos biliares se trata con una resina (colestiramina) que se une a los ácidos biliares en el interior de las asas intestinales e impide su acción secretora en los colonocitos. Se pueden administrar tales compuestos a los pacientes que muestran deficiencia de vitaminas liposolubles en la forma de derivados hidrosolubles. En casos graves de síndrome de intestino corto se necesita a veces administrar nutrientes por vía parenteral. Ha surgido la esperanza de que el trasplante de yeyunoíleon al final se torne una técnica de realización cotidiana, pero, por supuesto, el trasplante conlleva desventajas a largo plazo y también exige que se cuente con un abasto fiable de tejidos donados.

La distribución de las calorías entre carbohidratos, proteínas y lípidos, está determinada en parte por los factores fisiológicos y en parte por aspectos relacionados con el gusto y la economía. Es conveniente un consumo de proteína diaria de 1 g/kg de peso corporal para suministrar los ocho aminoácidos esenciales y otros aminoácidos. También es importante la procedencia de la proteína. Las **proteínas grado I**, proteínas animales de la carne, el pescado, los productos lácteos y los huevos, contienen aminoácidos aproximadamente en las proporciones que son necesarias para la síntesis proteínica y otros usos. Algunas de las proteínas vegetales también son de grado I, pero la mayoría son **grado II** porque aportan diferentes proporciones de aminoácidos y algunas carecen de uno o más de los esenciales. Las necesidades proteínicas pueden satisfacerse con una mezcla de proteínas grado II, pero el consumo debe ser considerable a consecuencia del desperdicio de aminoácidos.

Los lípidos son la forma más compacta de alimento, ya que aportan 9.3 kcal/g. Sin embargo, a menudo también son los más costosos. De hecho, a nivel internacional hay una correlación positiva razonablemente satisfactoria entre el consumo de lípidos y el nivel de vida. En el pasado, las dietas de tipo occidental han contenido grandes cantidades de los mismos (100 g/día o más). Las pruebas que indican que un cociente de grasas insaturadas/saturadas elevado en la dieta es de utilidad para prevenir la ateroesclerosis y el interés actual en prevenir la obesidad pueden modificar esto. Las comunidades indígenas de Centroamérica y Sudamérica donde el maíz (carbohidrato) es la base de la alimentación, los adultos viven sin efectos nocivos por años con un consumo muy bajo de lípidos. Por tanto, siempre y cuando se satisfagan las necesidades de ácidos grasos esenciales, al parecer un consumo baja de grasas no es nocivo y es conveniente una dieta baja en grasas saturadas.

Los carbohidratos son la fuente más económica de calorías y proporcionan 50% o más de las calorías en casi todos los tipos de alimentación. En la dieta estadounidense de clase media promedio, alrededor de 50% de las calorías se deriva de carbohidratos, 15% de las proteínas y 35% de los lípidos. Al calcular las necesidades alimentarias, suelen satisfacerse primero las necesidades de proteína y luego dividir las calorías restantes entre los lípidos y los carbohidratos, dependiendo del gusto, los ingresos económicos y otros factores. Por

CUADRO 26-3 **Oligoelementos considerados esenciales para la vida**

Arsénico	Molibdeno
Cobalto	Níquel
Cobre	Selenio
Cromo	Silicio
Flúor	Vanadio
Hierro	Yodo
Manganeso	Zinc

ejemplo, un hombre de 65 kg que realiza actividades moderadas necesita alrededor de 2 800 kcal/día. Debería consumir por lo menos 65 g de proteínas/día, lo que proporciona 267 (65 × 4.1) kcal. Parte de ésta debería ser proteína grado I.

Una cifra razonable para el consumo de lípidos es de 50 a 60 g. El resto de las necesidades calóricas suele cumplirse mediante el aporte de carbohidratos.

REQUERIMIENTO DE MINERALES

Se deben ingerir diversos minerales al día para mantener el estado de salud. Aparte de aquellos para los cuales están establecidos los aportes dietéticos diarios recomendados, deben incluirse oligoelementos diferentes. Los oligoelementos se definen como los elementos que se encuentran en los tejidos en cantidades diminutas. En el cuadro 26-3 se enumeran los que se consideran esenciales para la vida, por lo menos en los animales de experimentación. En el ser humano, la deficiencia de hierro produce anemia. El cobalto es parte de la molécula de la vitamina B_{12} y una deficiencia de esta vitamina desencadena anemia megaloblástica (cap. 31). La deficiencia de yodo produce trastornos tiroideos (cap. 19). La deficiencia de zinc es causa de úlceras cutáneas, depresión de las respuestas inmunitarias y enanismo hipogonadal. La deficiencia de cobre produce anemia, así como cambios en la osificación. La deficiencia de cromo produce resistencia a la insulina. La deficiencia de flúor aumenta la frecuencia de caries dental.

En cambio, algunos minerales pueden ser tóxicos cuando se encuentran en cantidades excesivas en el organismo. Por ejemplo, en la hemocromatosis se observa sobrecarga intensa de hierro con la aparición de efectos tóxicos, y es una enfermedad en que se perturban genéticamente los mecanismos homeostáticos normales que regulan la captación de dicho mineral de los alimentos (fig. 26-8). En forma similar, el exceso de cobre ocasiona daño cerebral (enfermedad de Wilson) y la intoxicación por aluminio en sujetos con insuficiencia renal sometidos a diálisis origina demencia de evolución rápida que se asemeja a la de la enfermedad de Alzheimer (capítulo 15).

El sodio y el potasio también son minerales esenciales, pero su inclusión es de interés académico porque es muy difícil preparar una dieta libre de sodio o libre de potasio. Una dieta baja en sal es bien tolerada por periodos prolongados debido a los mecanismos compensadores que conservan Na^+.

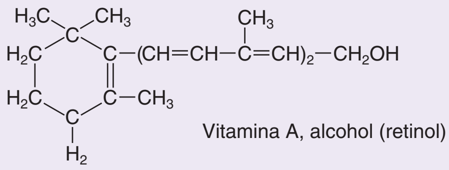
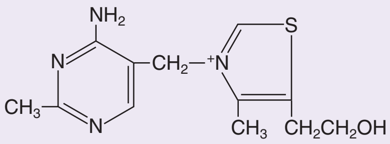
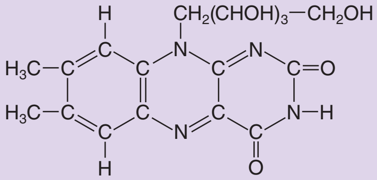
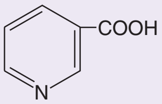
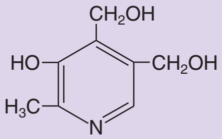
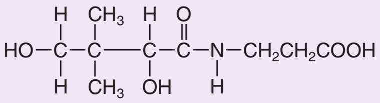
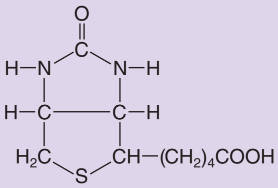
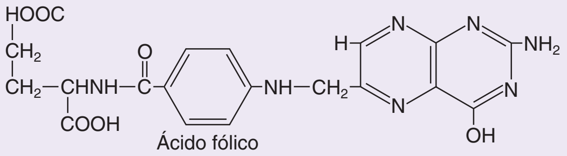
VITAMINAS

Las vitaminas se descubrieron cuando se observó que algunas dietas que tenían cantidades adecuadas en calorías, aminoácidos esenciales, grasas y minerales no conservaban las funciones sanas (p. ej., los marineros hacían largos viajes sin tener acceso a frutas y verduras frescas). El término **vitamina** en la actualidad se utiliza para designar cualquier componente orgánico de la alimentación que es necesario para la vida, la salud y el crecimiento; que no funcione mediante el aporte de energía.

Puesto que existen diferencias menores en el metabolismo entre las especies de mamíferos, algunas sustancias son vitaminas en una especie y no en otra. En el cuadro 26-4 se enumeran la procedencia y las funciones de las principales vitaminas para el ser humano. La mayoría de las vitaminas tiene funciones importantes en el metabolismo intermediario o en el metabolismo especial de los diversos órganos o sistemas. Las que son hidrosolubles (complejo de vitamina B y vitamina C) se absorben fácilmente, pero las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben bien cuando no se dispone de bilis y/o de lipasa pancreática. Parte del consumo de lípidos con los alimentos es necesaria para su absorción y en la ictericia obstructiva o en las enfermedades del páncreas exocrino pueden presentarse deficiencias de vitaminas liposolubles aun cuando su aporte sea adecuado. La vitamina A y la D se unen a las proteínas de transporte presentes en la circulación. La forma tocoferol α de la vitamina E normalmente está unida a los quilomicrones. En el hígado, se transfiere a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se distribuye en los tejidos por una proteína de transporte de tocoferol α. Cuando esta proteína es anormal debido a la mutación de su gen en el ser humano, hay una deficiencia celular de vitamina E y aparece un trastorno similar al de la ataxia de Friedreich. Recientemente se han aislado dos transportadores de ácido L-ascórbico dependientes de Na^+. Uno se descubrió en los riñones, los intestinos y el hígado, y el otro, en el cerebro y los ojos.

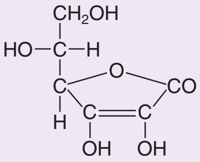
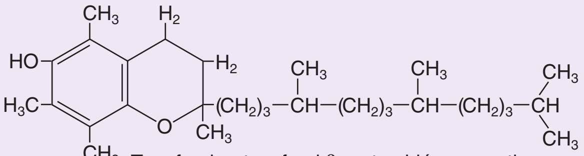
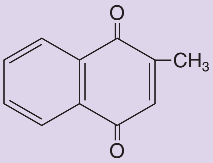
En el cuadro 26-4 se enumeran las enfermedades causadas por la deficiencia de cada una de las vitaminas. Sin embargo, conviene recordar sobre todo en vista de las campañas de publicidad para las pastillas y suplementos de vitaminas, que las dosis muy altas de vitaminas liposolubles son en definitiva, tóxicas. La **hipervitaminosis A** se caracteriza por anorexia, cefalea, hepatoesplenomegalia, irritabilidad, dermatitis descamativa, pérdida del cabello en placas, ostalgias e hiperostosis. La intoxicación aguda por vitamina A fue descrita inicialmente por los exploradores del Ártico, quienes presentaban cefalea, diarrea y mareos después de consumir hígado de oso polar. El hígado de este animal es muy rico en vitamina A. La **hipervitaminosis D** se relaciona con pérdida de peso, calcificación de muchos tejidos blandos y finalmente insuficiencia renal. La **hipervitaminosis K** se caracteriza por alteraciones gastrointestinales y anemia. Se ha considerado que las dosis altas de vitaminas hidrosolubles tienen menos probabilidades de causar problemas porque se eliminan con rapidez del organismo. Sin embargo, se ha demostrado que la ingestión de megadosis de piridoxina (vitamina B_6) puede producir neuropatía periférica.

CUADRO 26-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana[a]

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
A (A_1, A_2)	Componentes de los pigmentos visuales (cap. 9: Vista); necesarias para el desarrollo fetal y para el desarrollo celular durante toda la vida	Ceguera nocturna, piel seca	Verduras y frutas amarillas	 Vitamina A, alcohol (retinol)
Complejo B				
Tiamina (vitamina B_1)	Cofactor en la descarboxilación	Beriberi y neuritis	Hígado, granos de cereal no refinados	
Riboflavina (vitamina B_2)	Componente de las flavoproteínas	Glositis y queilosis	Hígado y leche	
Niacina	Componente de NAD^+ y $NADP^+$	Pelagra	Hongos, carne magra e hígado	 Puede ser sintetizada en el organismo a partir del triptófano
Piridoxina (vitamina B_6)	Forma el grupo prostético de determinadas descarboxilasas y transaminasas. En el cuerpo se convierte en fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina	Convulsiones e hiperirritabilidad	Hongos, trigo, maíz e hígado	
Ácido pantoténico	Componente de CoA	Dermatitis, enteritis, alopecia e insuficiencia suprarrenal	Huevos, hígado y hongos	
Biotina	Cataliza la "fijación" de CO_2 (en la síntesis de ácidos grasos, etc.)	Dermatitis y enteritis	Yema de huevo, hígado y tomates	
Folato (ácido fólico) y compuestos afines	Coenzimas para el transporte de "1-carbono"; participa en las reacciones de metilación	Esprue y anemia. Defecto del tubo neural en niños nacidos de mujeres con deficiencia de folato	Verduras frondosas verdes	 Ácido fólico

(continúa)

CUADRO 26-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana (*Continuación*)[a]

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	Coenzima en el metabolismo de los aminoácidos. Estimula la eritropoyesis	Anemia perniciosa (cap. 25: Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo)	Hígado, carne, huevos y leche	Complejo de cuatro anillos pirrólicos sustituidos, alrededor de un átomo de cobalto (cap. 25: Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo)
C	Mantiene los iones metálicos prostéticos en su forma reducida, depura radicales libres	Escorbuto	Frutas cítricas, verduras frondosas verdes	 El ácido ascórbico (sintetizado por la mayoría de los mamíferos excepto los cobayos y los primates, incluidos los seres humanos)
Grupo D	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato (cap. 21: Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea)	Raquitismo	Hígado de pescado	Familia de los esteroles (cap. 21: Control hormonal del metabolismo del calcio y del fosfato y fisiología ósea)
Grupo E	Anticoagulantes; ¿cofactores en el transporte de electrones en la cadena del citocromo?	Ataxia y otros síntomas y signos de disfunción espinocerebelosa	Leche, huevos, carne y verduras frondosas	 Tocoferol α; tocoferol β y γ también son activos
Grupo K	Cataliza la carboxilación γ de los residuos de ácido glutámico sobre diversas proteínas que intervienen en la coagulación sanguínea	Fenómenos hemorrágicos	Verduras frondosas verdes	 Vitamina K_5: un gran número de compuestos similares tienen actividad biológica

[a] La colina es sintetizada en el organismo en pequeñas cantidades, pero recientemente se ha añadido a la lista de nutrientes esenciales.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Una comida mixta típica consta de carbohidratos, proteínas y lípidos (estos últimos en su mayor parte en forma de triglicéridos). Cada uno de ellos debe ingerirse para permitir su absorción hacia el organismo. Moléculas específicas transportan los productos de la digestión hacia el organismo.
- En la asimilación de los carbohidratos, el epitelio sólo puede transportar monómeros, en tanto que en el caso de las proteínas, se pueden absorber péptidos cortos además de aminoácidos.
- El mecanismo de asimilación de proteínas, que depende mucho en las proteasas presentes en el jugo pancreático, funciona de tal manera que estas enzimas no son activadas hasta que llegan sus sustratos a la luz del intestino delgado. Esto se logra por la localización restringida de una enzima activadora, la enterocinasa.
- Los lípidos plantean dificultades especiales para la acumulación dado que son hidrófobos. Los ácidos biliares estabilizan los productos de la lipólisis en micelas y aceleran su capacidad para difundirse a la superficie epitelial. La asimilación de los triglicéridos es favorecida por este mecanismo, en tanto que la del colesterol y de las vitaminas liposolubles absolutamente lo necesita.
- El catabolismo de los nutrientes aporta energía al organismo de una manera controlada mediante oxidaciones y otras reacciones que ocurren en forma gradual.
- Es importante una alimentación equilibrada para la salud y determinadas sustancias obtenidas de la alimentación son esenciales para la vida. El valor calórico del aporte alimentario debe ser aproximadamente equivalente al consumo de energía para que se logre una homeostasis.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1 La absorción máxima de ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias ocurre en:
   A) estómago.
   B) duodeno.
   C) yeyuno.
   D) íleon.
   E) colon.

2. Una mujer premenopáusica físicamente activa solicitó orientación de su médico familiar en cuanto a las medidas a tomar para asegurar la disponibilidad adecuada de calcio de alimentos, para afianzar su salud ósea en etapas ulteriores de la vida. De los siguientes componentes de la alimentación: ¿cuál debe incrementar la captación de calcio?
   A) Proteínas.
   B) Oxalatos.
   C) Hierro.
   D) Vitamina D.
   E) Sodio.

3. Un niño que manifiesta ausencia congénita de enterocinasa presentaría una disminución habitual en:
   A) frecuencia de pancreatitis.
   B) absorción de glucosa.
   C) reabsorción de ácidos biliares.
   D) pH gástrico.
   E) asimilación de proteínas.

4. En la enfermedad de Hartnup (un defecto del transporte de aminoácidos neutrales), los pacientes no presentan deficiencia de estos aminoácidos gracias a la actividad de
   A) PepT1.
   B) peptidasas del borde en cepillo.
   C) Na, K-ATPasa.
   D) regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).
   E) tripsina.

5. Un recién nacido es llevado al pediatra a causa de diarrea grave que se agrava al alimentarse. Los síntomas disminuyen cuando los nutrientes se administran por vía intravenosa. Lo más probable es que el niño tenga una mutación en cuál de los siguientes transportadores intestinales:
   A) Na, K-ATPasa.
   B) NHE3.
   C) SGLT1.
   D) H^+, K^+-ATPasa.
   E) NKCC1.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Andrews NC: Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.

Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. N Engl J Med 2002;346:180.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. Obesity Rev 2007;8:21.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mann NS, Mann SK: Enterokinase. Proc Soc Exp Biol Med 1994;206:114.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Wright EM: The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

CAPÍTULO

27

Motilidad gastrointestinal

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enunciar las principales formas de motilidad del tubo digestivo y su participación en la digestión y la excreción.
- Distinguir entre el peristaltismo y la segmentación.
- Explicar los fundamentos eléctricos de las contracciones gastrointestinales y la importancia de la actividad eléctrica básica en el control de los tipos de motilidad.
- Describir de qué manera se modifica la motilidad gastrointestinal durante el ayuno.
- Comprender cómo se deglute el alimento y se transporta hacia el estómago.
- Definir los factores que controlan el vaciamiento gástrico y la respuesta anormal de vómito.
- Definir de qué manera los tipos de motilidad del colon contribuyen a su función para desecar y evacuar las heces.

INTRODUCCIÓN

Las funciones digestiva y de absorción del sistema digestivo descritas en el capítulo previo dependen de diversos mecanismos que reblandecen el alimento, lo propulsan a lo largo del tubo digestivo **(cuadro 27-1)** y lo mezclan con la bilis hepática almacenada en la vesícula biliar y las enzimas digestivas que secretan las glándulas salivales y el páncreas. Algunos de estos mecanismos dependen de las propiedades intrínsecas del músculo liso intestinal. Otros implican la operación de reflejos en los que participan las neuronas intrínsecas al intestino, los reflejos que implican al sistema nervioso central (SNC), los efectos paracrinos de los mensajeros químicos y las hormonas gastrointestinales.

TIPOS GENERALES DE MOTILIDAD

PERISTALTISMO

El peristaltismo es una respuesta refleja que se inicia cuando la pared intestinal se estira por el contenido luminal, y se presenta en todos los segmentos del tubo digestivo desde el esófago hasta el recto. El estiramiento inicia una contracción circular detrás del estímulo y una zona de relajación al frente del mismo **(fig. 27-1)**. La onda de contracción se desplaza luego en dirección caudal, propulsando el contenido de la luz hacia delante a velocidades que varían de 2 a 25 cm/s. La actividad peristáltica puede aumentar o disminuir por los impulsos nerviosos autónomos que llegan al intestino, pero su presentación es independiente de la inervación extrínseca. En realidad, el avance del contenido no se bloquea con la resección y anastomosis de un segmento de intestino en su posición original y sólo se bloquea cuando se invierte el segmento antes de volverlo a anastomosar. El peristaltismo es un ejemplo excelente de la actividad integrada del sistema nervioso entérico. Al parecer el estiramiento local libera serotonina, la que activa a las neuronas sensoriales que a su vez activan al plexo mientérico. Las neuronas colinérgicas que transcurren en dirección retrógrada en el plexo mencionado activan a otras que liberan la sustancia P y la acetilcolina, lo cual origina la contracción de músculo liso detrás del bolo alimenticio. Al mismo tiempo, las neuronas colinérgicas que transcurren en dirección anterógrada activan a sus semejantes que secretan óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) y así genera la relajación por delante del estímulo.

CUADRO 27-1 Longitudes medias de diversos segmentos del tubo digestivo medidos por sonda en seres humanos vivos

Segmento	Longitud (cm)
Faringe, esófago y estómago	65
Duodeno	25
Yeyuno e íleon	260
Colon	110

Datos de Hirsch JE, Ahrens EH Jr, Blankenhorn DH: Measurement of human intestinal length in vivo and some causes of variation. Gastroenterology 1956;31:274.

SEGMENTACIÓN Y MEZCLA

Cuando un alimento está presente en el intestino, el sistema nervioso entérico promueve un tipo de motilidad que está relacionado con el peristaltismo, pero cuyo propósito es retardar el movimiento del contenido intestinal a lo largo de todo el tubo digestivo para dar tiempo a la digestión y a la absorción (fig. 27-1). A este tipo de motilidad se le conoce como segmentación y permite una amplia mezcla del contenido intestinal (conocido como quimo) con los jugos digestivos. Un segmento del intestino se contrae en ambos extremos y luego ocurre una segunda contracción en el centro del segmento para forzar el desplazamiento del quimo hacia atrás y hacia delante. Por consiguiente, a diferencia del peristaltismo, en la segmentación se presenta movimiento retrógrado del quimo de manera sistemática. Este tipo de mezcla persiste en tanto los nutrimentos permanezcan en la luz para absorberse. Se supone que refleja una actividad programada del intestino determinada por el sistema nervioso entérico y puede presentarse independientemente de los impulsos centrales, aunque estos últimos pueden modularla.

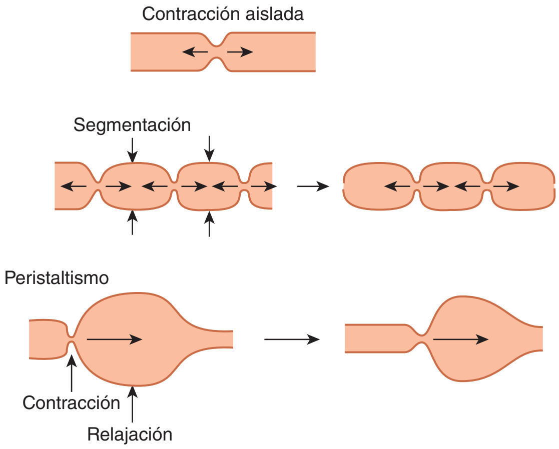


FIGURA 27-1 Tipos de motilidad y propulsión gastrointestinal. Una contracción aislada desplaza el contenido en sentido oral y aboral. La segmentación mezcla el contenido en un breve segmento del intestino, según lo indica la secuencia de tiempo de izquierda a derecha. En el diagrama de la izquierda, las flechas verticales indican los lugares de contracción subsiguiente. El peristaltismo implica tanto contracción como relajación y desplaza el contenido en dirección aboral.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA BÁSICA Y REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD

Con excepción del esófago y de la porción proximal del estómago, el músculo liso del tubo digestivo tiene fluctuaciones rítmicas espontáneas en el potencial de membrana entre −65 y −45 mV, aproximadamente. Este **ritmo eléctrico básico (BER**, *basic electrical rhythm***)** lo inician las **células intersticiales de Cajal**, células estrelladas del marcapasos mesenquimatoso con características similares al músculo liso que emiten múltiples ramificaciones hacia el músculo liso intestinal. En el estómago y el intestino delgado, estas células están situadas en la capa muscular externa circular cerca del plexo mientérico; en el colon, están situadas en el borde submucoso de la capa muscular circular. En el estómago y en el intestino delgado, hay un gradiente descendente en la frecuencia de activación del marcapasos y al igual que en el corazón, suele dominar el marcapasos con la frecuencia más alta.

El ritmo eléctrico básico (BER) por sí mismo raras veces produce contracción muscular, pero los **potenciales en espiga** superpuestos en las porciones más despolarizantes de las ondas del BER sí aumentan la tensión muscular **(fig. 27-2)**. La porción despolarizante de cada espiga se debe a la entrada de Ca^{2+}, y la porción repolarizante se debe a la salida de K^+. Muchos polipéptidos y neurotransmisores afectan al ritmo eléctrico básico. Por ejemplo, la acetilcolina aumenta el número de potenciales en espiga y la tensión del músculo liso, en tanto que la adrenalina disminuye el número de potenciales en espiga y la tensión. La frecuencia del ritmo eléctrico básico es de casi 4/min en el estómago. En el duodeno es alrededor de 12/min y desciende a casi 8/min en la parte distal del íleon. En el colon, la velocidad del ritmo eléctrico básico aumenta, desde casi 2/min en el ciego, hasta cerca de 6/min en el colon sigmoide. La función de la actividad eléctrica básica es coordinar la actividad peristáltica y la motora de otro tipo, como fijar el ritmo de segmentación; pueden surgir contracciones sólo durante el segmento de despolarización de las ondas. Después de una vagotomía o de la transección de la pared gástrica, por ejemplo, el peristaltismo en el estómago se vuelve irregular y caótico.

COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO

Durante el ayuno entre los periodos de digestión, el tipo de actividad eléctrica y motora en el músculo liso gastrointestinal se modifica de manera que los ciclos de actividad motriz se desplazan desde el estómago hasta la porción distal del íleon. Cada ciclo o **complejo motor migratorio** (**MMC**, *migrating motor complex*), comienza con un periodo de inactividad (fase I), continúa con un periodo de actividad eléctrica y mecánica irregular (parte II) y termina con una descarga de actividad regular (fase III) **(fig. 27-3)**. Los MMC son inducidos por la motilina. La concentración circulante de dicha hormona aumenta a intervalos aproximados de 100 min en el estado interprandial, en coordinación con las fases contráctiles del MMC. Las contracciones se desplazan en sentido aboral (lejos de la boca) con una velocidad aproximada de 5 cm/min y también aparecen a intervalos de aproximadamente 100 min. Durante cada MMC aumentan la secreción gástrica, el flujo biliar y la secreción pancreática; probablemente actúan para “despejar” al estómago y al intestino delgado de su contenido interior en preparación para la siguiente comida.

En cambio, si la persona ingiere una comida, queda suprimida la secreción de la motilina (la ingestión de alimentos suprime la libe-

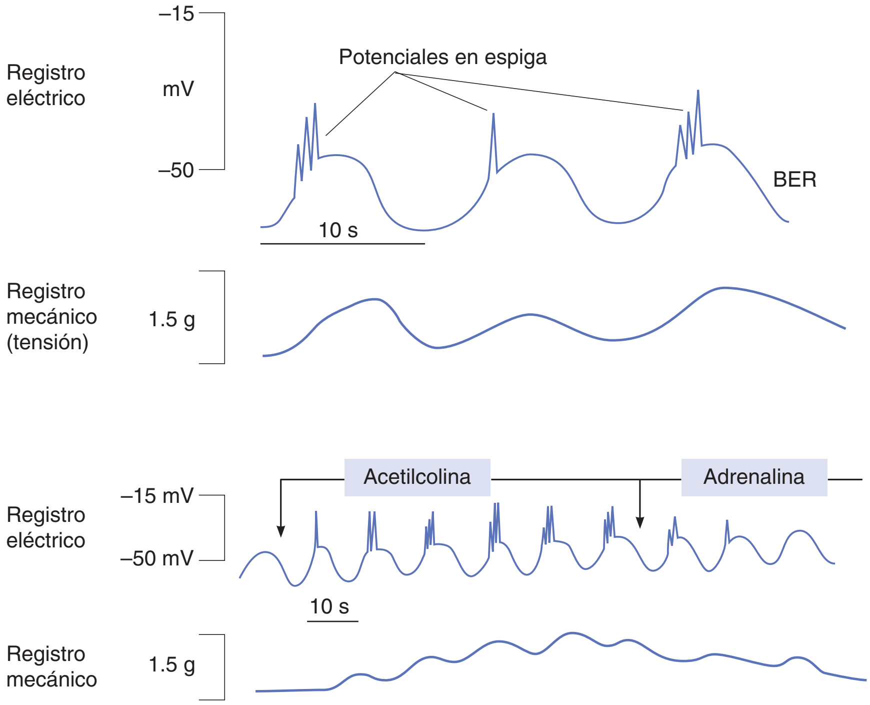


FIGURA 27-2 **Ritmo eléctrico básico (BER) del músculo liso gastrointestinal. Arriba:** Configuración y relación con la contracción muscular. **Abajo:** El efecto estimulador de la acetilcolina y el efecto inhibidor de la adrenalina. (Modificada y reproducida con permiso de Chang EB, Sitrin MD, Black DD: *Gastrointestinal Hepatobiliary, and Nutritional Physiology,* Lippincott-Raven, 1996.)

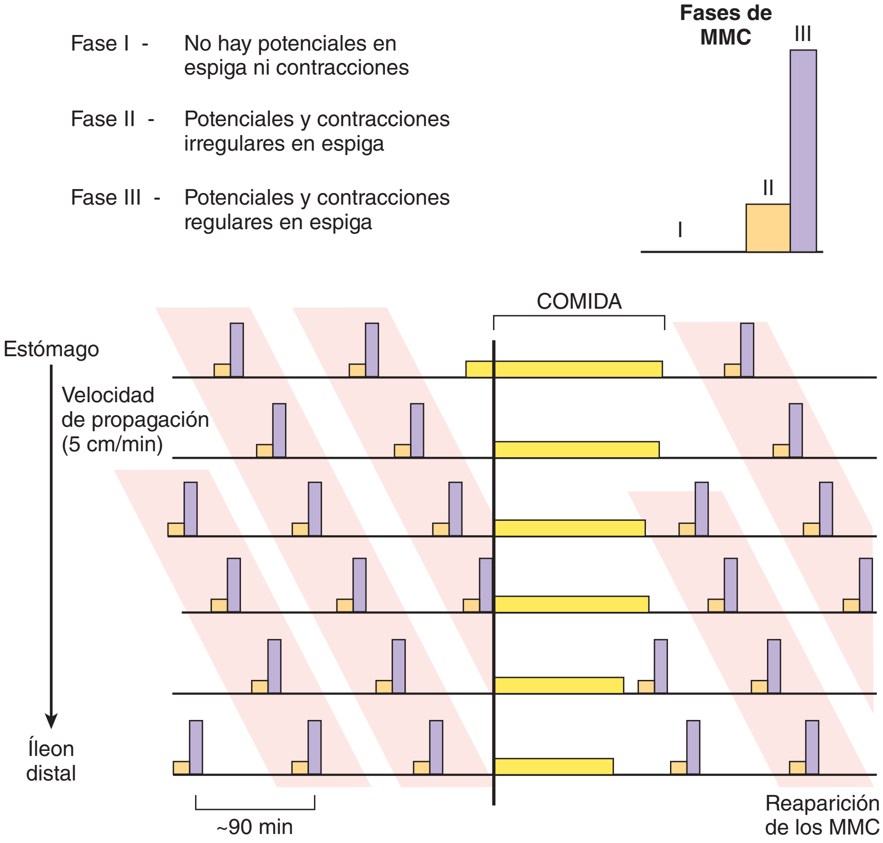

Fase I - No hay potenciales en espiga ni contracciones
Fase II - Potenciales y contracciones irregulares en espiga
Fase III - Potenciales y contracciones regulares en espiga
Fases de MMC
I
II
III
COMIDA
Estómago
Velocidad de propagación (5 cm/min)
Íleon distal
~90 min
Reaparición de los MMC

FIGURA 27-3 **Complejos motores migratorios (MMC).** Es importante destacar que los complejos se desplazan en sentido descendente del tubo digestivo con un ritmo regular durante el ayuno, son inhibidos totalmente por el consumo de una comida y reaparecen 90 a 120 min después de la misma. (Con autorización de Chang EB, Sitrin MD, Black DD: *Gastrointestinal, Hepatobiliary, and Nutritional Physiology*. Lippincott-Raven, 1996.)

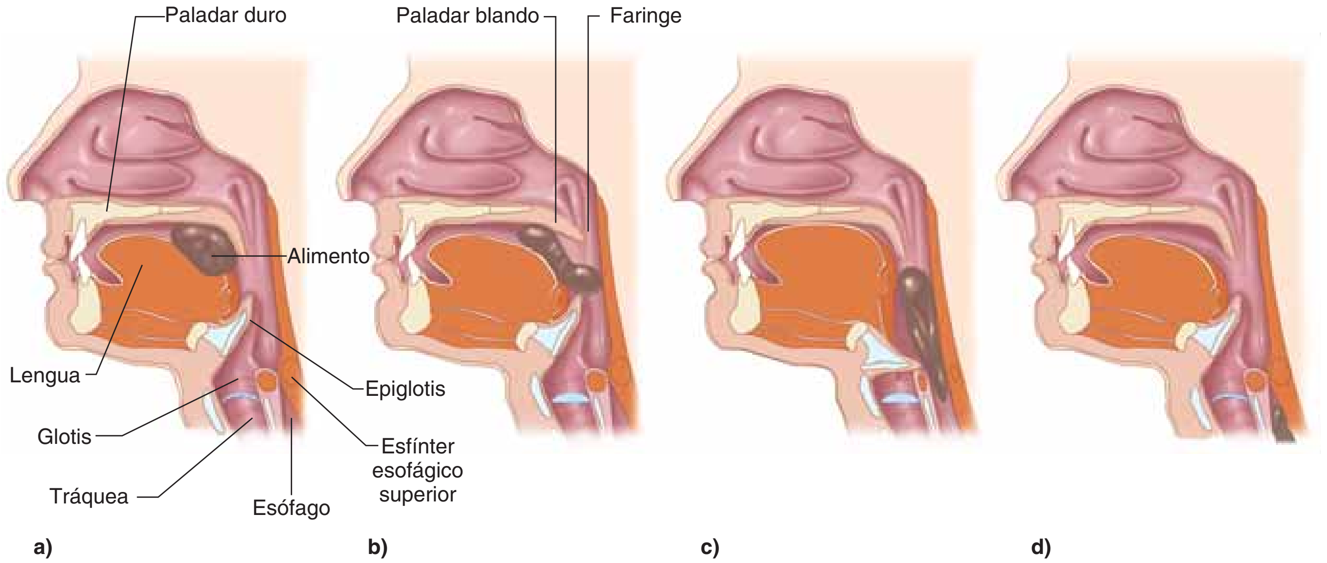


FIGURA 27-4 Movimiento del alimento a través de la faringe y de la parte superior del esófago durante la deglución. a) La lengua empuja el bolo alimenticio hacia la parte posterior de la boca. **b)** El paladar blando se eleva para evitar que el alimento entre en las vías nasales. **c)** La epiglotis cubre la glotis para evitar que el alimento entre en la tráquea y el esfínter esofágico superior se relaja. **d)** El alimento desciende hacia el esófago.

ración de dicha sustancia, por mecanismos no dilucidados) y quedan anulados los MMC hasta que se completan la digestión y la absorción. En lugar de esto reaparece el peristaltismo y las demás formas de BER y potenciales de espiga durante ese lapso. La eritromicina, un antibiótico, se une a los receptores de la motilina y algunos derivados de dicho antimicrobiano pudieran ser útiles para tratar a pacientes en quienes disminuye la motilidad gastrointestinal.

TIPOS DE MOTILIDAD ESPECÍFICOS DEL SEGMENTO

BOCA Y ESÓFAGO

En la boca, el alimento es mezclado con saliva y propulsado hacia el esófago. Las ondas peristálticas del esófago desplazan el alimento hacia el estómago.

MASTICACIÓN

La **masticación** fragmenta las partículas alimenticias de gran tamaño y mezcla el alimento con las secreciones de las glándulas salivales. Esta acción de humedecer y homogeneizar ayuda a la deglución y a la digestión subsiguiente. Las partículas alimenticias de gran tamaño pueden digerirse, pero producen contracciones potentes y a menudo dolorosas de la musculatura esofágica. Las partículas que son pequeñas tienden a dispersarse cuando no hay saliva y también dificultan la deglución en virtud de que no forman un bolo alimenticio. El número de masticaciones óptimo depende del tipo de alimento, pero por lo general fluctúa entre 20 y 25.

Los pacientes desdentados por lo general están restringidos a una dieta blanda y tienen muchas dificultades para ingerir alimentos secos.

DEGLUCIÓN

La deglución es una respuesta refleja desencadenada por impulsos aferentes de los nervios trigémino, glosofaríngeo y vago (fig. 27-4). Estos impulsos son integrados en el núcleo del fascículo solitario y el núcleo ambiguo. Las fibras eferentes pasan a la musculatura faríngea y a la lengua a través de los nervios trigémino, facial e hipogloso. La deglución es iniciada por la acción voluntaria de juntar el contenido bucal sobre la lengua y propulsarlo hacia atrás, hacia la faringe. Esto inicia una onda de contracción involuntaria de los músculos faríngeos que empuja el material hacia el esófago. La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis son parte de la respuesta refleja. Detrás del material se forma una contracción anular peristáltica del músculo esofágico, éste luego es arrastrado hacia el esófago a una velocidad de 4 cm/s, aproximadamente. Cuando la persona está en una posición vertical, los líquidos y los alimentos semisólidos por lo general caen por el efecto de la gravedad hacia la parte inferior del esófago delante de la onda peristáltica. Sin embargo, si queda algo de alimento en el esófago, es eliminado por una segunda onda peristáltica que aparece por los mecanismos expuestos en párrafos anteriores. Por tal razón, es posible deglutir alimentos con el sujeto con el cuerpo invertido y apoyado sobre la cabeza en plano inferior.

ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR

A diferencia del resto del esófago, la musculatura de la unión gastroesofágica (**esfínter esofágico inferior; LES**) es tónicamente activa pero se relaja con la deglución. La actividad tónica del LES entre las comidas impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. El LES está constituido por tres componentes (fig. 27-5). El músculo liso esofágico es más prominente en la unión con el estómago (esfínter intrínseco). Las fibras de la porción de los pilares del diafragma,

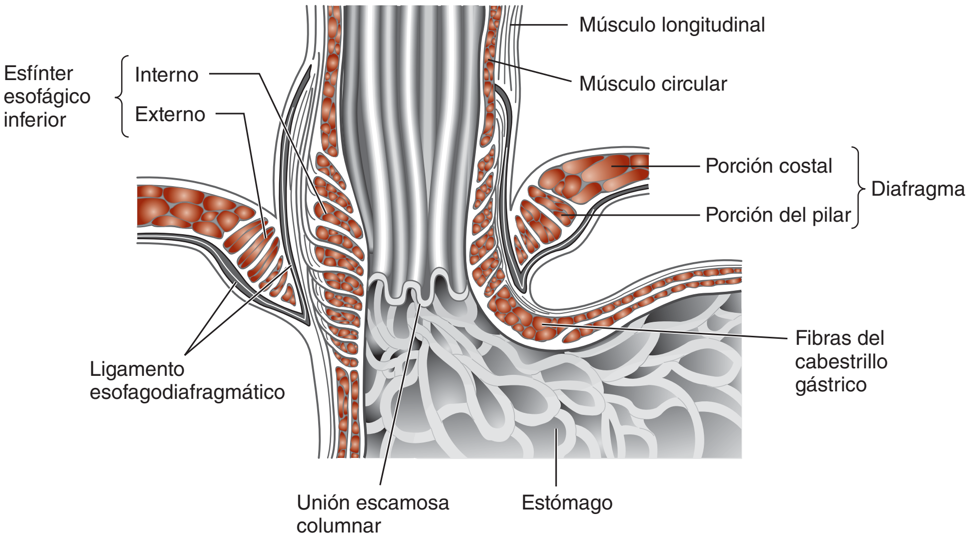


FIGURA 27-5 **Unión esofagogástrica.** Obsérvese que el esfínter esofágico inferior (esfínter intrínseco) se complementa con la porción del pilar del diafragma (esfínter extrínseco) y que los dos están fijos entre sí por el ligamento esofagodiafragmático. (Reproducida con autorización de Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924. Copyright © 1997 por the Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

que es un músculo esquelético, rodean al esófago en este punto (esfínter extrínseco) y ejercen una acción de pinza sobre el esófago. Además, las fibras oblicuas o del cabestrillo de la pared gástrica crean una válvula unidireccional que ayuda al cierre de la unión gastroesofágica e impide el reflujo cuando aumenta la presión intragástrica.

El tono del LES está sujeto a control neural. La liberación de acetilcolina por las terminaciones vagales produce la contracción del esfínter intrínseco y la liberación de NO y VIP por las interneuronas inervadas por otras fibras vagales hace que se relaje. La contracción de la porción de los pilares del diafragma, que está inervada por los nervios frénicos, está coordinada con la respiración y las contracciones de los músculos torácicos y abdominales. Por consiguiente, los esfínteres intrínseco y extrínseco operan en conjunto para permitir el flujo ordenado del alimento hacia el estómago e impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago (Recuadro clínico 27-1).

RECUADRO CLÍNICO 27-1

Trastornos motores del esófago

La **acalasia** (literalmente ausencia de relajación) es un trastorno en el cual el alimento se acumula en el esófago y este órgano experimenta una dilatación masiva. Se debe a aumento del tono del LES en reposo y relajación incompleta tras la deglución. En este trastorno hay una deficiencia del plexo mientérico del esófago en el LES y la liberación de NO y VIP es defectuosa.

La afección contraria es la insuficiencia del LES que permite el reflujo de ácido gástrico hacia el esófago (**enfermedad por reflujo gastroesofágico**).

Este trastorno común es el cuadro digestivo más frecuente que obliga a los pacientes a acudir a un médico. Causa pirosis y esofagitis y puede ocasionar úlceras y estenosis del esófago, por las cicatrices residuales. En casos graves, están débiles los esfínteres intrínseco y extrínseco o a veces ambos, pero en casos menos intensos son causados por periodos intermitentes de disminuciones (poco dilucidadas) de los impulsos nerviosos a los dos esfínteres.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La acalasia se trata por dilatación neumática del esfínter o la incisión del músculo esofágico (miotomía). También es eficaz la inhibición de la liberación de acetilcolina, para lo cual se utiliza la inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior, y el alivio que se obtiene dura varios meses. La enfermedad por reflujo gastroesofágico se trata al inhibir la secreción ácida estomacal por antagonistas del receptor H_2 con inhibidores de la bomba de protones (cap. 25). El tratamiento operatorio en que una porción del fondo del estómago es llevado alrededor de la zona inferior del esófago de tal forma que el LES quede dentro de un túnel corto estomacal (**fundoplicatura**) también se puede probar, aunque en muchos pacientes a quienes se practica dicho método al final reaparecen las manifestaciones patológicas.

AEROFAGIA Y GAS INTESTINAL

Una fracción del aire inevitablemente se deglute durante el proceso de la ingestión de alimentos y bebidas (**aerofagia**). Una porción del aire deglutido es regurgitada (eructos) y parte de los gases que contiene se absorbe, pero la mayor parte del mismo pasa hacia el colon. En este segmento, se absorbe una parte del oxígeno, y el hidrógeno, el sulfuro de hidrógeno, el bióxido de carbono y el metano formado por las bacterias colónicas a partir de los carbohidratos y otras sustancias se agregan a él. Éste es expulsado luego mediante un **flato**. El olor en gran parte se debe a los sulfuros. El volumen de gas que normalmente se encuentra en el sistema digestivo humano es de 200 ml aproximadamente, y la producción diaria es de 500 a 1500 ml. En algunos individuos el gas presente en los intestinos produce cólicos, **borborigmos** (**ruidos**) y molestias abdominales.

ESTÓMAGO

El alimento es almacenado en el estómago; mezclado con ácido, moco y pepsina y liberado a una velocidad constante y equilibrada hacia el duodeno.

MOTILIDAD Y VACIAMIENTO GÁSTRICOS

Cuando el alimento entra en el estómago, el fondo y la porción superior del cuerpo gástrico se relajan y dan cabida al alimento con un escaso aumento en la presión (**relajación receptiva**). El peristaltismo comienza luego en la porción inferior del cuerpo gástrico, mezclando y moliendo el alimento y permitiendo que pequeñas porciones semilíquidas del mismo pasen a través del píloro y entren en el duodeno.

La relajación receptiva en parte es mediada por mecanismos vagales e inducida por el movimiento de la faringe y del esófago. Los reflejos intrínsecos también originan relajación conforme se distiende la pared estomacal. Las ondas peristálticas controladas por el ritmo eléctrico básico del estómago comienzan un poco después y arrastran el alimento hacia el píloro. La contracción de la porción distal del estómago causada por cada onda peristáltica a veces se denomina **sístole antral** y puede durar hasta 10 segundos. Las ondas ocurren tres a cuatro veces por minuto.

En la regulación del vaciamiento gástrico, el antro, el píloro y la porción superior del duodeno funcionan como una unidad. La contracción del antro va seguida de la contracción sucesiva de la región pilórica y del duodeno. En el antro, la contracción parcial que precede al contenido gástrico que avanza impide que los sólidos entren en el duodeno y en lugar de ello se mezclan y se muelen. El contenido gástrico más líquido es impulsado en pequeños chorros hacia el intestino delgado. En condiciones normales, no existe reflujo desde el duodeno, puesto que la contracción del segmento pilórico tiende a persistir un poco más tiempo que la del duodeno. La prevención del reflujo también puede deberse a la acción estimulante de la colecistocinina (CCK) y la secretina sobre el esfínter pilórico.

REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD Y DEL VACIAMIENTO GÁSTRICOS

La velocidad con la que el estómago se vacía hacia el duodeno depende del tipo de alimento que se ingiere. Los alimentos ricos en carbohidratos abandonan el estómago en el lapso de unas horas. Los alimentos con gran contenido de proteína lo abandonan con más lentitud y el vaciamiento es más lento después de una comida que contiene grasas (fig. 27-6). La velocidad del vaciamiento también depende de la presión osmótica del material que entra en el duodeno. La hiperosmolalidad del contenido duodenal es percibida por los "osmorreceptores duodenales" que inician una disminución del vaciamiento gástrico, el cual probablemente es de origen neural.

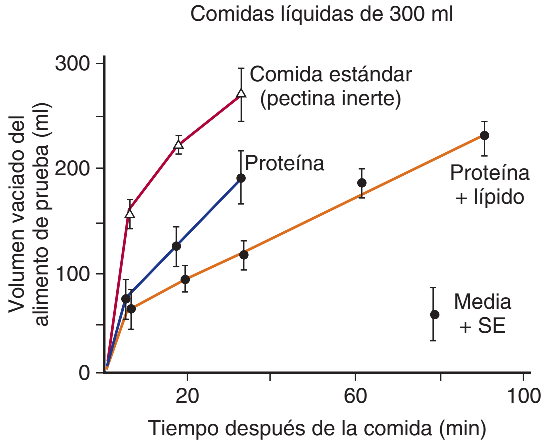


FIGURA 27-6 Efecto de las proteínas y las grasas sobre la velocidad de vaciamiento del estómago humano. A los sujetos se les alimentó con comidas líquidas de 300 ml. SE, error estándar. (Reproducida con autorización de Brooks FP: Integrative lecture. Response of the GI tract to a meal. *Undergraduate Teaching Project*. American Gastroenterological Association, 1974.)

Las grasas, carbohidratos y el ácido presente en el duodeno inhiben la secreción de ácido gástrico, pepsina y la motilidad gástrica a través de mecanismos neurales y hormonales. Quizá la hormona que interviene sea el péptido YY. También se ha implicado a la CCK como inhibidor del vaciamiento gástrico (Recuadro clínico 27-2).

VÓMITO

El vómito es un ejemplo de la regulación central de las funciones de motilidad intestinal. El vómito comienza con la sialorrea y la sensación de náuseas. El peristaltismo inverso vacía el material desde la porción superior del intestino delgado hacia el estómago. Se cierra la glotis para impedir la aspiración del vómito hacia la tráquea. Se retiene el aliento a la mitad de la inspiración. Los músculos de la pared abdominal se contraen y dado que el tórax se mantiene en una posición fija, la contracción aumenta la presión intraabdominal. El esfínter esofágico inferior y el esófago se relajan y se expulsa el contenido gástrico. El "centro del vómito" en la formación reticular del bulbo raquídeo (fig. 27-7) consta de varios grupos dispersos de neuronas en esta región que controlan los diferentes componentes del acto del vómito.

La irritación de la mucosa del tubo digestivo alto es un estímulo que detona el vómito. Los impulsos son transmitidos desde la mucosa hasta el bulbo raquídeo a través de vías aferentes viscerales en los nervios simpáticos y el vago de cada lado. Otras causas de vómito pueden tener un origen central. Por ejemplo, las fibras aferentes de los núcleos vestibulares median la náusea y el vómito en la cinetosis. Otras neuronas aferentes probablemente llegan a las zonas del control del vómito desde el diencéfalo y el sistema límbico, ya que tam-

RECUADRO CLÍNICO 27-2

Consecuencias de la derivación gástrica quirúrgica

Los pacientes con obesidad mórbida a menudo se someten a un procedimiento quirúrgico en el cual se aplican grapas al estómago de manera que la mayor parte del mismo queda excluida y por tanto se pierde la función de reservorio del estómago. En consecuencia, estos pacientes deben consumir comidas en pequeña cantidad y frecuentes. Si ingieren comidas abundantes los pacientes sometidos a gastrectomía a veces presentan síntomas de hipoglucemia aproximadamente 2 h después de las comidas debido a que la absorción rápida de glucosa desde el intestino provoca hiperglucemia y un aumento brusco de la secreción de insulina. La debilidad, los mareos y la sudoración posprandiales, a consecuencia, entre otras cosas, de la hipoglucemia, son parte del "**síndrome de vaciamiento rápido**", un síndrome molesto que se presenta en los pacientes en quienes se han resecado porciones del estómago o en quienes se ha realizado una anastomosis gastroyeyunal. Otra causa de los síntomas es la entrada rápida de comidas hipertónicas en el intestino; esto provoca el desplazamiento de tal cantidad de agua hacia el intestino que produce hipovolemia e hipotensión importantes.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No se cuenta con tratamientos intrínsecos contra el síndrome de vaciamiento rápido, salvo evitar el consumo de grandes comidas, y en particular las que tienen grandes concentraciones de azúcares sencillos. Por tal razón, su aparición pudiera explicar los buenos resultados globales de la cirugía de derivación para disminuir la ingestión de alimentos y con esto la obesidad, en muchos sujetos a quienes se practica dicha operación.

bién ocurren algunas respuestas eméticas a los estímulos con carga emocional. Por consiguiente, se habla de "olores nauseabundos" y "aspectos nauseabundos".

Las células quimiorreceptoras presentes en el bulbo raquídeo también pueden iniciar el vómito cuando son estimuladas por determinadas sustancias químicas que se encuentran en la circulación sanguínea. La **zona emetógena de quimiorreceptores** en la cual se encuentran estas células (fig. 27-7) es el **área postrema**, una banda de tejido en forma de V que se encuentra en las paredes laterales del cuarto ventrículo cerca del óbex. Esta estructura es uno de los órganos periventriculares (véase capítulo 33) y no está protegida por la barrera hematoencefálica. Las lesiones del área postrema tienen escaso efecto sobre la respuesta del vómito ante la irritación gastrointestinal o en la cinetosis, pero suprimen el vómito que se presenta tras la inyección de apomorfina y otros emetizantes. Tales lesiones también disminuyen el vómito en la uremia y la náusea por radiación, los cuales pueden relacionarse a la producción endógena de sustancias emetizantes que pasan a la circulación sanguínea.

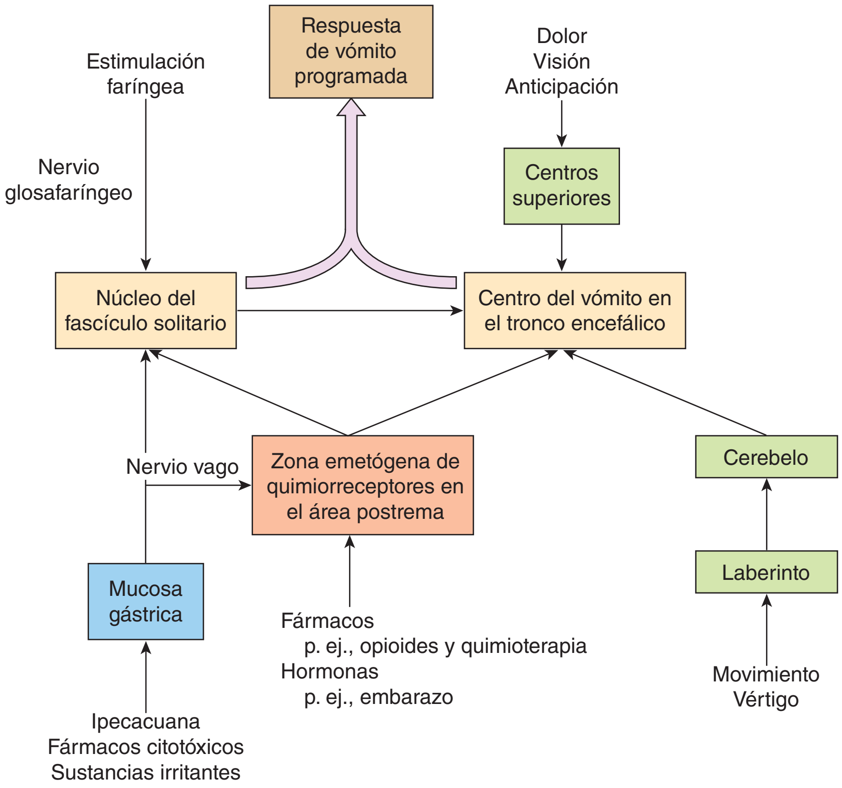

Estimulación faríngea
Respuesta de vómito programada
Dolor
Visión
Anticipación
Nervio glosofaríngeo
Centros superiores
Núcleo del fascículo solitario
Centro del vómito en el tronco encefálico
Nervio vago
Zona emetógena de quimiorreceptores en el área postrema
Cerebelo
Laberinto
Mucosa gástrica
Fármacos
p. ej., opioides y quimioterapia
Hormonas
p. ej., embarazo
Movimiento
Vértigo
Ipecacuana
Fármacos citotóxicos
Sustancias irritantes

FIGURA 27-7 **Vías neurales que inician el vómito en respuesta a diversos estímulos.**

Al parecer, la serotonina (5-HT) liberada por las células enterocromafines del intestino delgado inicia los impulsos a través de los receptores 5-HT_3 que detonan el vómito. Además, existen receptores D_2 de dopamina y receptores 5-HT_3 en el área postrema y en el núcleo adyacente del fascículo solitario. Los antagonistas de los receptores 5-HT_3 como el ondansetrón y los antagonistas de los receptores D_2 como la clorpromazina y el haloperidol son bloqueadores eficaces. Los corticoesteroides, los canabinoides y las benzodiazepinas, solos o en combinación con los bloqueadores de los receptores 5-HT_3 y D_2, también son útiles en el tratamiento del vómito producido por la quimioterapia. Se desconocen los mecanismos de acción de los corticoesteroides y los canabinoides, en tanto las benzodiazepinas quizá reducen la ansiedad que acompaña a la quimioterapia.

INTESTINO DELGADO

En el intestino delgado, el contenido intestinal es mezclado con las secreciones de las células de la mucosa, el jugo pancreático y la bilis.

MOTILIDAD INTESTINAL

Ya se describieron antes los complejos motores migratorios (MMC) que pasan por todo el intestino a intervalos periódicos durante el estado de ayuno y su reemplazo por las contracciones peristálticas y otras más que están controladas por el ritmo eléctrico básico (BER). En el intestino delgado, hay un promedio de 12 ciclos de BER/min en la porción proximal del yeyuno, que disminuyen a 8/min en la porción distal del íleon. Existen tres tipos de contracciones del músculo liso: ondas peristálticas, contracciones de segmentación y contracciones tónicas. El **peristaltismo** ya se describió antes. Propulsa el contenido intestinal (**quimo**) hacia el colon. Las **contracciones de segmentación** (fig. 27-1), también descritas ya, desplazan el quimo de un lado a otro y aumentan su contacto con la superficie de la mucosa. Estas contracciones son iniciadas por incrementos focales del ingreso de Ca^{2+} con ondas de mayor concentración de Ca^{2+} difundiéndose a partir de cada foco. Las **contracciones tónicas** son relativamente prolongadas y, en efecto, separan un segmento de otro en el intestino. Obsérvese que estos dos últimos tipos de contracciones hacen más lento el tránsito en el intestino delgado hasta el punto en el cual en realidad es más prolongado cuando el individuo se alimenta que cuando está en ayuno. Esto permite un contacto más prolongado del quimo con los enterocitos y favorece la absorción (Recuadro clínico 27-3).

COLON

El colon sirve como un reservorio para los residuos de los alimentos que no pueden digerirse o absorberse (fig. 27-8). Asimismo, la motilidad de este segmento disminuye su velocidad para permitir que el colon absorba agua, Na^+ y otros minerales. Al absorber casi 90% del líquido, convierte los 1 000 a 2 000 ml de quimo isotónico que entran en el colon cada día desde el íleon en casi 200 a 250 ml de heces semisólidas.

MOTILIDAD DEL COLON

El íleon está relacionado con el colon por una estructura conocida como válvula ileocecal, que restringe el reflujo del contenido colónico y sobre todo el gran número de bacterias comensales hacia el

RECUADRO CLÍNICO 27-3

Íleo

Cuando los intestinos sufren un traumatismo, se produce una inhibición directa del músculo liso, la que ocasiona reducción de la motilidad intestinal. Se debe en parte a la activación de receptores opioides y se alivia al administrar fármacos bloqueadores de los opioides. Cuando ocurre irritación del peritoneo, se presenta una inhibición refleja secundaria a un aumento de la descarga de las fibras noradrenérgicas en los nervios esplácnicos. Los dos tipos de inhibición operan para producir **íleo paralítico** (**adinámico**) después de operaciones abdominales. Dada la disminución difusa de la actividad peristáltica del intestino delgado, su contenido no es propulsado hacia el colon y presenta distensión irregular con bolsas de gas y líquido. Se restablece el peristaltismo intestinal en un lapso de 6 a 8 h, seguido del peristaltismo gástrico, pero la actividad colónica tarda dos a tres días en restablecerse.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El íleo adinámico se alivia al pasar una sonda a través de las vías nasales hasta el intestino delgado y aspirar los líquidos y gases por unos días hasta que reaparece el peristaltismo. La frecuencia del íleo ha disminuido gracias al empleo más amplio de cirugía de mínima invasión (como la laparoscópica). Los regímenes posoperatorios en la actualidad alientan al sujeto para que comience la ambulación temprana, en la medida de lo posible, situación que mejora la motilidad intestinal. Son escasos los estudios en marcha que se han hecho sobre antagonistas opioides específicos contra tal trastorno.

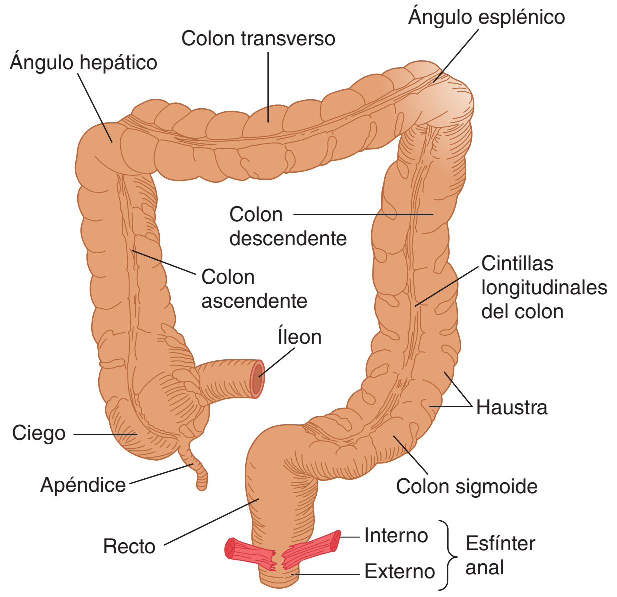


FIGURA 27-8 **El colon humano.**

íleon relativamente estéril. La porción del íleon que contiene la válvula ileocecal se proyecta ligeramente hacia el ciego, de manera que los incrementos de la presión colónica lo cierran a presión, en tanto que los incrementos en la presión ileal lo abren. Normalmente está cerrado. Cada vez que llega una onda peristáltica, se abre brevemente y permite que parte del quimo ileal se descargue en el ciego. Cuando el alimento sale del estómago, el ciego se relaja y aumenta el paso del quimo a través de la válvula ileocecal (**reflejo gastroileal**). Posiblemente se trata de un reflejo vagovagal.

Los movimientos del colon incluyen las contracciones de segmentación y las ondas peristálticas similares a las que ocurren en el intestino delgado. Las contracciones de segmentación mezclan el contenido del colon y, al poner en contacto una mayor parte del mismo con la mucosa, facilitan la absorción. Las ondas peristálticas impulsan el contenido intestinal hacia el recto, aunque a veces ocurren ondas antiperistálticas débiles. Un tercer tipo de contracción que aparece solamente en el colon es la llamada **contracción de acción de masa** que aparece unas 10 veces al día, y en ella hay contracción simultánea de músculo liso en grandes zonas confluyentes.

Estas contracciones desplazan material de una porción del colon a otra (Recuadro clínico 27-4). También desplazan el material hacia el recto y la distensión rectal inicia el reflejo de defecación (véase adelante).

RECUADRO CLÍNICO 27-4

Enfermedad de Hirschsprung

Algunos niños presentan un trastorno genéticamente determinado de la motilidad colónica que se conoce como enfermedad de Hirschsprung o **megacolon aganglionar**, el cual se caracteriza por distensión abdominal, anorexia y laxitud. La enfermedad suele diagnosticarse en los lactantes y afecta hasta uno de cada 5000 nacidos vivos. Se debe a la ausencia congénita de las células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de un segmento del colon distal, como resultado de la falta de migración craneocaudal normal de las células de la cresta neural durante el desarrollo. La acción de las endotelinas sobre el receptor de endotelina B (cap. 7) es necesaria para la migración normal de determinadas células de la cresta neural y los ratones con genes inactivados que carecen de los receptores de endotelina B presentan megacolon. Además, al parecer una causa de megacolon aganglionar congénito en el ser humano es una mutación en el gen del receptor de endotelina B. La falta de peristaltismo en los pacientes con este trastorno hace que las heces se desplacen con dificultad por el segmento aganglionar y los niños con enfermedad defecan muy pocas veces, aproximadamente una vez cada tres semanas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es posible anular del todo las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung si se elimina la porción aganglionar del colon y se hace anastomosis de la zona cólica restante en sentido superior, con el recto. Sin embargo, lo anterior es imposible de realizar si la enfermedad afecta un segmento extenso y en estos casos el paciente necesita a veces la práctica de una colectomía.

Los movimientos del colon son coordinados por el ritmo eléctrico básico (BER) del colon. La frecuencia de esta onda, a diferencia de la que se observa en el intestino delgado, aumenta a lo largo del colon, desde casi 2/min en la válvula ileocecal hasta 6/min en el sigmoide.

TIEMPO DE TRÁNSITO EN EL INTESTINO DELGADO Y EL COLON

La primera parte de una comida de prueba llega al ciego en alrededor de 4 h en casi todas las personas y en término de 8 a 9 h llegan al colon todos los restos no digeridos. En promedio, los primeros residuos de la comida atraviesan el primer tercio del colon en 6 h, el segundo tercio en 9 h y llegan a la porción terminal del colon (colon sigmoide) en 12 h. Desde el colon sigmoide hasta el ano, el transporte es mucho más lento (Recuadro clínico 27-5). Cuando

RECUADRO CLÍNICO 27-5

Estreñimiento

El estreñimiento se define como una disminución patológica de las defecaciones. Anteriormente se consideraba que reflejaba cambios en la motilidad, pero la eficacia reciente de un fármaco diseñado para mejorar la secreción de cloruro en el tratamiento del estreñimiento crónico sugiere que las alteraciones del equilibrio entre la secreción y la absorción colónicas también podrían contribuir a la génesis de los síntomas. A los pacientes con estreñimiento persistente y sobre todo aquellos que presentan un cambio reciente en los hábitos de defecación, se les debe explorar cuidadosamente para descartar las enfermedades orgánicas subyacentes. Sin embargo, muchas personas normales defecan sólo una vez cada dos a tres días, aun cuando otras defequen una vez al día y algunas hasta tres veces al día. Por otra parte, los únicos síntomas causados por el estreñimiento son anorexia, molestia y distensión abdominal leves. Estos síntomas no se deben a la absorción de "sustancias tóxicas", ya que rápidamente se alivian con la evacuación del recto y se pueden reproducir con la distensión del recto por material inerte. En las sociedades occidentales, la cantidad de información errónea y la aprensión excesiva con respecto al estreñimiento probablemente sobrepasan lo relativo a cualquier otro tema de salud. Los síntomas diferentes a los antes descritos, que el dominio público atribuye al estreñimiento, se deben a la ansiedad o a otras causas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos casos de estreñimiento son corregidos por un cambio en la alimentación de modo que incluya más fibra vegetal (residuo) o con el uso de laxantes que retienen líquido en el colon, con lo cual aumenta el volumen de las heces y se desencadenan reflejos que culminan en la evacuación. Como se revisó, en fecha reciente se ha agregado la lubiprostona al arsenal terapéutico para tratar el estreñimiento y se supone que actúa al intensificar la secreción de cloruro (y en consecuencia, de agua) al interior del colon con lo cual aumenta la fluidez del contenido en el interior de dicho órgano.

se administran microesferas de colores junto con una comida, un promedio de 70% de ellas se recupera en las heces en 72 h, pero se recuperan todas después de una semana. El tiempo de tránsito, las fluctuaciones de la presión y los cambios del pH del tubo digestivo se pueden observar monitoreando el avance de una pequeña tableta que contiene sensores y un radiotransmisor miniatura.

DEFECACIÓN

La distensión del recto por las heces inicia contracciones reflejas de su musculatura y el deseo de defecar. En el ser humano, la inervación simpática del esfínter anal interno (involuntaria) es excitatoria, en tanto que la inervación parasimpática es inhibitoria. Este esfínter se relaja cuando se distiende el recto. La inervación del esfínter anal externo, un músculo esquelético, se deriva del nervio pudendo interno. El esfínter se mantiene en un estado de contracción tónica y la distensión moderada del recto aumenta la fuerza de su contracción (fig. 27-9). El deseo urgente de defecar ocurre inicialmente cuando la presión del recto aumenta a casi 18 mmHg. Cuando esta presión llega a los 55 mmHg, tanto el esfínter externo como el interno se relajan y hay una expulsión refleja del contenido del recto. Es por esto que se puede presentar evacuación refleja del recto aunque exista una lesión de la médula espinal.

Antes de llegar a la presión que relaja el esfínter anal externo, se puede iniciar la defecación voluntaria mediante el esfuerzo de defecación. En condiciones normales, el ángulo entre el ano y el recto es casi de 90° (fig. 27-10), esto más la contracción del músculo puborrectal inhiben la defecación. Con el esfuerzo para poder evacuar, los músculos abdominales se contraen, el piso pélvico desciende 1 a 3 cm y se relaja el músculo puborrectal. Se reduce el ángulo anorrectal a 15 grados o menos. Esto se combina con la relajación del esfínter anal externo y se produce la defecación. Por consiguiente, la defecación es un reflejo medular que se puede inhibir voluntariamente si se mantiene contraído el esfínter externo o se favorece por la relajación del esfínter y la contracción de los músculos abdominales.

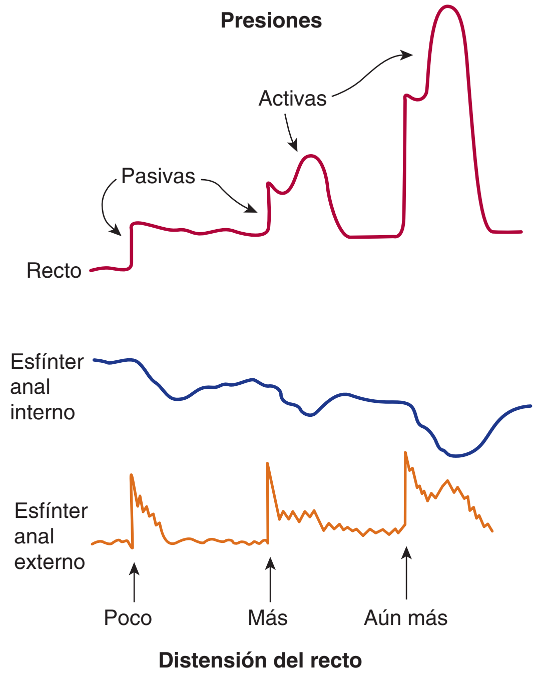


FIGURA 27-9 Respuesta del recto a la distensión por presiones menores de 55 mmHg. La distensión produce tensión pasiva debida al estiramiento de la pared del recto y una tensión activa adicional cuando se contrae el músculo liso de la pared. (En el caso del esfínter interno, el texto se adaptó con la autorización de Denny-Brown D, Robertson EG: An investigation of the nervous control of defaecation. Brain 1935;58:256-310; en el caso del esfínter externo, la adaptación se hizo con la autorización de Schuster MM et al: Simultaneous manometric recording of internal and external anal sphincter reflexes. Bull Johns Hopkins Hosp 1965 Feb;116:79-88.)

La distensión del estómago por los alimentos inicia las contracciones del recto y, a menudo, el deseo de defecar. A esta respuesta se le denomina **reflejo gastrocólico** y es posible que aumente por la acción de la gastrina sobre el colon. En virtud de este reflejo, por

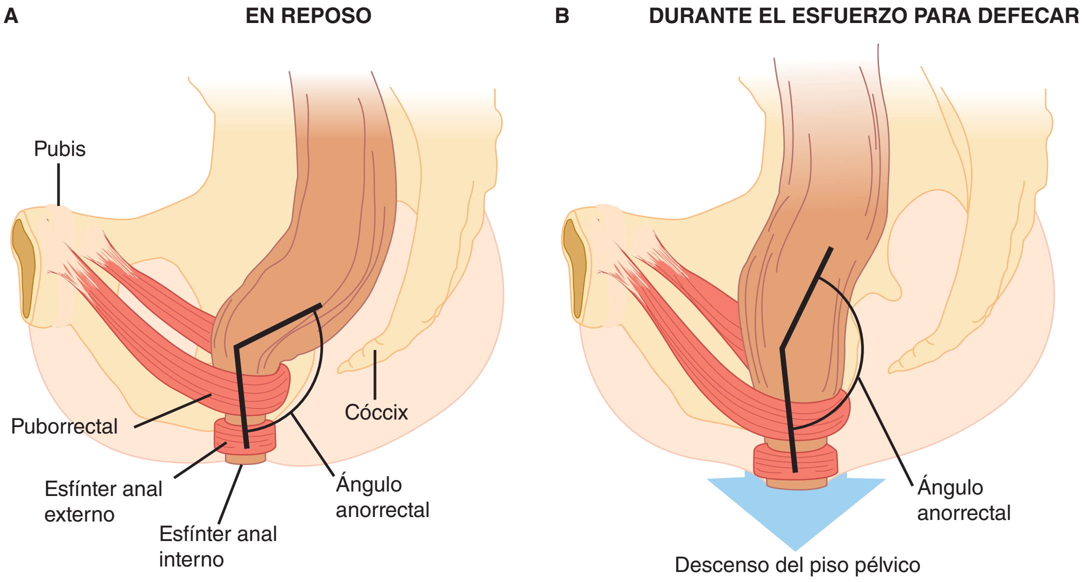


FIGURA 27-10 Corte sagital de la región anorrectal en reposo (*arriba*) y durante el esfuerzo de defecación (*abajo*). Obsérvese la reducción del ángulo anorrectal y el descenso del piso pélvico durante el esfuerzo de defecación. (Modificada y reproducida con autorización de Lembo A, Camilleri, M: Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349:1360.)

regla, en los niños la defecación ocurre después de las comidas. En los adultos, el hábito y los factores culturales juegan un papel importante para determinar el momento en el cual se presenta la defecación.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los factores reguladores que rigen la secreción gastrointestinal también controlan su motilidad para reblandecer el alimento, mezclarlo con las secreciones e impulsarlo por todo el tubo digestivo.
- Los dos tipos principales de motilidad son el peristaltismo y la segmentación, cuya función es impulsar o retrasar y mezclar el contenido luminal, respectivamente. El peristaltismo implica contracciones y relajaciones coordinadas en la parte proximal y distal al bolo alimenticio.
- El potencial de membrana de la mayor parte del músculo liso gastrointestinal experimenta fluctuaciones rítmicas que se desplazan a todo lo largo del intestino. El ritmo varía en diferentes segmentos intestinales y es establecido por las células de marcapasos que se conocen como células intersticiales de Cajal. Este ritmo eléctrico básico (BER) genera zonas de contracción muscular cuando los estímulos superponen potenciales en espiga sobre la porción despolarizante de las ondas del BER.
- En el periodo entre los alimentos, el intestino se mantiene relativamente inerte, pero cada 90 minutos, aproximadamente, se difunde una extensa onda peristáltica desencadenada por la hormona motilina. Se cree que este complejo motor migratorio tiene una función de "limpieza".
- La deglución es desencadenada en estructuras centrales y es coordinada con una onda peristáltica a lo largo del esófago que impulsa el bolo alimenticio hacia el estómago, incluso en contra del efecto de la gravedad. La relajación del esfínter esofágico inferior está sincronizada para preceder la llegada del bolo, limitando de esta manera el reflujo del contenido gástrico. No obstante, el reflujo gastroesofágico es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes.
- El estómago da cabida al alimento mediante un proceso de relajación receptiva. Esto permite un aumento del volumen sin un incremento importante en la presión. Así, el estómago funciona mezclando el alimento y controlando su descarga hacia los segmentos distales.
- El contenido luminal se desplaza con lentitud a través del colon, lo cual favorece la recuperación del agua. La distensión del recto produce la contracción refleja del esfínter anal interno y el deseo de defecar. Después de que se logra el control de los esfínteres, la defecación puede demorarse hasta un momento conveniente mediante la contracción voluntaria del esfínter anal externo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En los lactantes, la defecación suele ocurrir después de una comida. La causa de las contracciones colónicas en esta situación es
   A) la histamina.
   B) el aumento de las concentraciones de CCK en la circulación sanguínea.
   C) el reflejo gastrocólico.
   D) el aumento de las concentraciones de somatostatina en la circulación sanguínea.
   E) el reflejo enterogástrico.
2. Los síntomas del síndrome de vaciamiento rápido (molestia después de las comidas en los pacientes con derivaciones intestinales como la anastomosis gastroyeyunal) son causados en parte por:
   A) aumento de la presión arterial.
   B) aumento de la secreción de glucagon.
   C) aumento de la secreción de CCK.
   D) hipoglucemia.
   E) hiperglucemia.
3. Las presiones gástricas raras veces aumentan por arriba de los niveles que abren el esfínter esofágico inferior, aun cuando el estómago esté lleno de comida. ¿A cuál de los siguientes procesos se debe este fenómeno?
   A) Peristaltismo.
   B) Reflejo gastroileal.
   C) Segmentación.
   D) Estimulación del centro del vómito.
   E) Relajación receptiva.
4. ¿Cuál de las siguientes sustancias detona el complejo motor migratorio?
   A) Motilina.
   B) NO.
   C) CCK.
   D) Somatostatina.
   E) Secretina.
5. Un paciente es referido al gastroenterólogo porque tiene dificultad persistente para la deglución. En el estudio endoscópico se advierte que no se abre totalmente el esfínter esofágico inferior conforme el bolo llega a él, por lo que se hace el diagnóstico de acalasia.

   En la exploración o en las biopsias estudiadas de muestras de la región esfinteriana: ¿en cuál de los elementos siguientes cabría esperar disminución?
   A) Peristaltismo esofágico.
   B) Expresión de la óxido nítrico sintasa neuronal.
   C) Receptores de acetilcolina.
   D) Liberación de sustancia P.
   E) Contracción del diafragma crural.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology.* McGraw-Hill, 2006.

Cohen S, Parkman HP: Heartburn—A serious symptom. N Engl J Med 1999;340:878.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349:1360.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mayer EA, Sun XP, Willenbucher RF: Contraction coupling in colonic smooth muscle. Annu Rev Physiol 1992;54:395.

Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924.

Sanders KM, Ward SM: Nitric oxide as a mediator of noncholinergic neurotransmission. Am J Physiol 1992;262:G379.

Ward SM, Sanders KM: Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. J Physiol 2006;576:675.

CAPÍTULO

28

Funciones transportadora y metabólica del hígado

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las principales funciones hepáticas con respecto al metabolismo, la desintoxicación y la excreción de sustancias hidrófobas.
- Comprender la anatomía funcional del hígado y las disposiciones relativas de los hepatocitos, los colangiocitos, las células endoteliales y las células de Kupffer.
- Definir las características de la circulación hepática y de qué manera contribuyen a las funciones hepáticas.
- Identificar las proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado.
- Describir la formación de bilis, sus componentes y la función que desempeña en la excreción de colesterol y bilirrubina.
- Enunciar los mecanismos por los cuales el hígado contribuye a la homeostasis del amoniaco dentro del organismo y las consecuencias de la disfunción de estos mecanismos, sobre todo para la función cerebral.
- Identificar los mecanismos que hacen posible el funcionamiento normal de la vesícula biliar y los fundamentos de la litiasis biliar.

INTRODUCCIÓN

El hígado es la glándula de mayor tamaño del organismo. Es esencial para la vida por cuanto lleva a cabo una vasta gama de funciones bioquímicas y metabólicas, entre ellas, eliminar del cuerpo las sustancias que podrían ser nocivas si se acumulasen y excretar los metabolitos de fármacos y sustancias. Es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrientes que se absorben a través de la pared intestinal; asimismo, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos y que también funciona como un líquido excretor. Por tanto, el hígado y el sistema biliar vinculado han desarrollado diversas características estructurales y fisiológicas, las cuales sustentan una amplio grupo de funciones decisivas.

HÍGADO

ANATOMÍA FUNCIONAL

Una función importante del hígado es hacer las veces de un filtro entre la sangre que proviene del sistema digestivo y la sangre del resto del organismo. La sangre derivada de los intestinos y de otras vísceras llega al hígado a través de la vena porta. Esta sangre se filtra en los sinusoides entre las láminas de las células hepáticas y acaba por drenar hacia las venas hepáticas, que desembocan en la vena cava inferior. Durante su paso a través de las láminas hepáticas, se experimentan considerables modificaciones clínicas. La bilis se forma en el otro lado de cada lámina. La bilis pasa al intestino a través del colédoco (fig. 28-1).

En cada lóbulo del hígado, las láminas de células hepáticas suelen tener el espesor de una sola célula. Se producen brechas considerables entre las células endoteliales, y el plasma se halla en íntimo contacto con las células (fig. 28-2). La sangre de la arteria hepática también entra en los sinusoides. Las venas centrales confluyen para formar las venas hepáticas, las cuales drenan hacia la vena cava inferior. El tiempo de tránsito promedio para la sangre a través del lóbulo hepático desde la vénula portal hasta la vena hepática central es de unos 8.4 s. Más adelante se exponen detalles adicionales sobre las características de la microcirculación y la macrocirculación del híga-

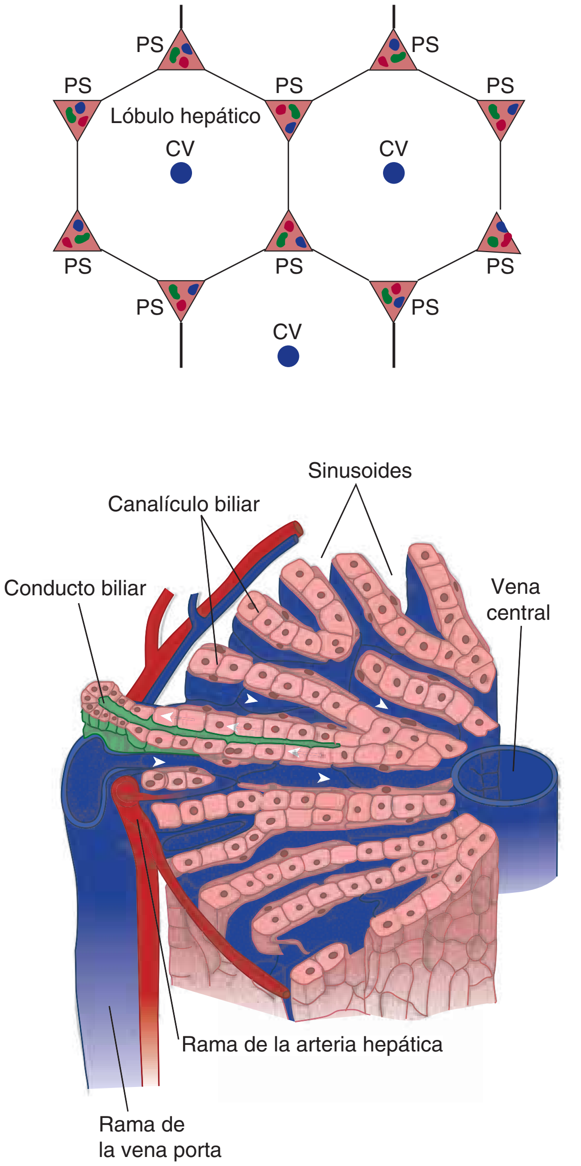


FIGURA 28-1 **Esquema de la anatómica del hígado.** **Arriba:** organización hepática. CV, vena central; PS, espacio portal que contiene ramas del conducto biliar (*verde*), vena porta (*azul*) y arteria hepática (*rojo*). **Abajo:** disposición de las láminas de células hepáticas, los sinusoides y los conductos biliares en un lóbulo hepático, que muestra el flujo centrípeto de la sangre en los sinusoides hacia la vena central y el flujo centrífugo de la bilis en los canalículos biliares hacia los conductos biliares. (Modificada con autorización de Ham AW. *Textbook of Histology*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1965.)

do, las cuales son decisivas para la función de este órgano. Múltiples macrófagos (**células de Kupffer**) están fijos en el endotelio de los sinusoides y se proyectan hacia la luz. En el capítulo 3, se describen las funciones de estas células fagocíticas.

Cada célula hepática también se encuentra en aposición con varios **canalículos biliares** (fig. 28-2). Éstos drenan hacia los conductos biliares intralobulillares y éstos a su vez se fusionan por medio de conductos biliares interlobulillares para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Estos últimos se unen fuera del hígado para formar el colédoco. El conducto cístico drena la vesícula biliar.

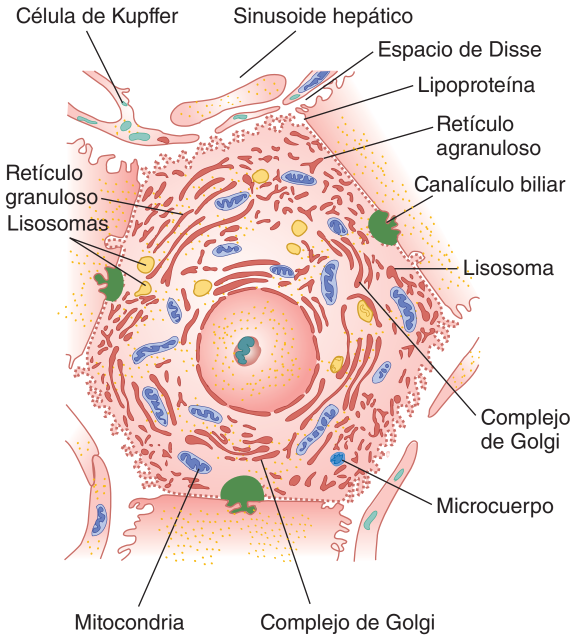


FIGURA 28-2 **Hepatocito.** Obsérvese la relación de las células con los canalículos biliares y los sinusoides. Obsérvense también las aberturas amplias (fenestraciones) entre las células endoteliales junto al hepatocito. (Con autorización de Sylvia Colard Keene.)

El conducto hepático se une con el cístico para formar el colédoco (fig. 28-1). Éste ingresa al duodeno al nivel de la papila duodenal. Su orificio está rodeado por el **esfínter de Oddi** y suele unirse al conducto pancreático principal inmediatamente antes de entrar en el duodeno. El esfínter suele estar cerrado, pero cuando el contenido gástrico ingresa al duodeno, se libera colecistocinina (CCK); tal hormona gastrointestinal relaja el esfínter y provoca la contracción de la vesícula biliar.

Las paredes de los conductos biliares extrahepáticos y de la vesícula biliar contienen tejido fibroso y músculo liso. Aquéllas están revestidas por una capa de células cilíndricas con glándulas mucosas dispersas. En la vesícula biliar, la superficie tiene considerables pliegues; esto aumenta su área de superficie y confiere a la porción interior de la vesícula biliar un aspecto de panal de abejas. El conducto cístico también tiene pliegues que forman las llamadas válvulas espirales. Se considera que esta disposición aumenta la turbulencia de la bilis en su salida de la vesícula biliar y, con ello, disminuye el riesgo de precipitación y formación de cálculos biliares.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

Se forman grandes brechas entre las células endoteliales de las paredes de los sinusoides hepáticos y éstos son muy permeables. En la figura 28-1 se muestra cómo las ramas intrahepáticas de la arteria hepática y la vena porta convergen en los sinusoides y drenan hacia las venas lobulillares centrales del hígado. La unidad funcional de este órgano es el ácino. Cada ácino se encuentra en el extremo de un tallo vascular que contiene las ramas terminales de las venas porta, las arterias hepáticas y las vías biliares. La sangre fluye del centro de esta unidad funcional hacia las ramas terminales de las venas hepáticas en la periferia (fig. 28-3). Esta es la causa de que la porción

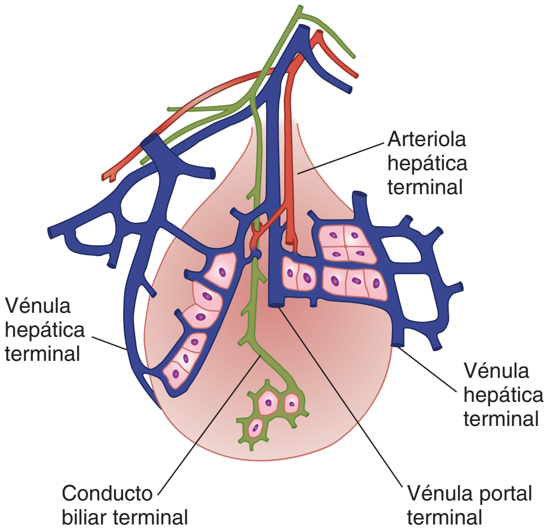


FIGURA 28-3 Concepto del ácino como la unidad funcional del hígado. En cada ácino, la sangre en la vénula portal y la arteriola hepática entra en el centro del ácino y fluye hacia fuera rumbo a la vénula hepática. (Con arreglo al concepto acinar de Rappaport AM: The microcirculatory hepatic unit. Microvasc Res 1973 Sep;6(2)212-228.)

central del ácino, a veces denominada zona 1, esté bien oxigenada, que la zona intermedia (zona 2) se encuentre moderadamente bien oxigenada y que la zona periférica (zona 3) sea la menos oxigenada y la más susceptible a la lesión anóxica. Las venas hepáticas drenan hacia la vena cava inferior. Los ácinos se han equiparado con las uvas o las bayas, cada una sobre un tallo vascular. El hígado humano contiene alrededor de 100 000 ácinos.

La presión de la vena porta normalmente es de unos 10 mmHg en seres humanos y la presión venosa hepática es de casi 5 mmHg. La presión media en las ramas de la arteria hepática que convergen en los sinusoides es de 90 mmHg, aproximadamente, pero la de los sinusoides es más baja en comparación con la presión venosa portal, de tal manera que ocurre un descenso notable de la presión a lo largo de las arteriolas hepáticas. Este decremento de la presión se ajusta de tal manera, que existe una relación inversa entre el flujo sanguíneo de las arterias hepáticas y de las venas porta. Esta relación inversa puede preservarse en parte por la velocidad a la cual se elimina la adenosina de la región que circunda a las arteriolas. De acuerdo con esta hipótesis, la adenosina es producida por el metabolismo a una tasa constante. Cuando se reduce el flujo portal, éste es depurado con más lentitud y la acumulación local de adenosina dilata las arteriolas terminales. Es más, en el periodo entre las comidas, muchos de los sinusoides se hallan colapsados. Por otra parte, luego de ingerir un alimento, cuando el flujo portal del hígado desde el intestino aumenta de modo considerable, se incorporan estos sinusoides de "reserva". Tal orden significa que las presiones portales no aumentan en proporción lineal al flujo portal, hasta que se han alistado todos los sinusoides. Esto puede ser importante para evitar la pérdida de líquido por el hígado tan permeable en condiciones normales. De hecho, si las presiones hepáticas están aumentadas en estados patológicos (como el endurecimiento del hígado presente en la cirrosis), muchos litros de líquido pueden acumularse en la cavidad peritoneal, como ocurre en la **ascitis**.

Las raicillas de la vena porta intrahepática tienen músculo liso en sus paredes, el cual es inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas vasoconstrictoras que llegan al hígado a través de la tercera a undécima raíces ventrales dorsales y los nervios esplácnicos. La inervación vasoconstrictora de la arteria hepática se deriva del plexo simpático hepático. Ninguna fibra vasodilatadora conocida llega al hígado. Cuando aumenta la presión venosa sistémica, las raicillas de la vena porta experimentan dilatación pasiva y aumenta la cantidad de sangre en el hígado. En la insuficiencia cardiaca congestiva, esta congestión venosa hepática quizá sea extrema. A la inversa, si ocurre una descarga noradrenérgica difusa en respuesta a un descenso de la presión arterial sistémica, las raicillas portales intrahepáticas se constriñen, aumenta la presión portal y se intensifica el flujo sanguíneo a través del hígado, desviándose de casi todo el órgano. La mayor parte de la sangre del hígado entra en la circulación sistémica. La constricción de las arteriolas hepáticas desvía la sangre del hígado y la constricción de las arteriolas mesentéricas reduce la afluencia portal. En el estado de choque grave, el flujo sanguíneo hepático tal vez se encuentre disminuido al grado de generar una necrosis hepática en placas.

FUNCIONES HEPÁTICAS

En el cuadro 28-1 se resumen las múltiples funciones complejas que tiene el hígado. Algunas de ellas se analizan brevemente en estos apartados.

CUADRO 28-1 Principales funciones hepáticas

Formación y secreción de bilis
Metabolismo de nutrientes y vitaminas
Glucosa y otros glúcidos
Aminoácidos
Lípidos
Ácidos grasos
Colesterol
Lipoproteínas
Vitaminas liposolubles
Vitaminas hidrosolubles
Inactivación de varias sustancias
Toxinas
Esteroides
Otras hormonas
Síntesis de proteínas plasmáticas
Proteínas de fase aguda
Albúmina
Factores de la coagulación
Proteínas fijadoras de esteroides y de otras hormonas
Inmunidad
Células de Kupffer

METABOLISMO Y DESINTOXICACIÓN

Va más allá del alcance de este libro describir todas las funciones metabólicas hepáticas. Más bien, se analizan los aspectos más esenciales relacionados con la fisiología del tubo digestivo. En primer término, el hígado desempeña funciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, el almacenamiento del glucógeno, la conversión de la lactosa y de la fructosa en glucosa y la gluconeogénesis, lo mismo que muchas de las reacciones descritas en el capítulo 1. Los sustratos para estas reacciones se derivan de los productos de la digestión y la absorción de los carbohidratos que son transportados desde el intestino hacia el hígado a través de la sangre portal. El hígado también desempeña una función importante para mantener la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, si es necesario (la llamada **función amortiguadora de glucosa** del hígado). En la insuficiencia hepática, suele presentarse hipoglucemia. Asimismo, este órgano contribuye al metabolismo de los lípidos; brinda soporte a una alta tasa de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al hígado en sí y a otros órganos. Los aminoácidos y dos fragmentos de carbono derivados de los carbohidratos también son convertidos en lípidos en el hígado para su almacenamiento. Esta glándula sintetiza la mayor parte de las lipoproteínas que necesita el organismo y conserva la homeostasis del colesterol al sintetizar esta molécula y convertir el exceso de éste en ácidos biliares.

El hígado desintoxica la sangre de sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo (Recuadro clínico 28-1). Parte de esta función es de carácter físico (las bacterias y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células de Kupffer que tienen una ubicación estratégica). Las reacciones restantes son bioquímicas y mediadas en sus primeras etapas por el gran número de enzimas del citocromo P450 que se expresa en los hepatocitos. Éstas convierten los xenobióticos y otras sustancias tóxicas en metabolitos inactivos, menos lipófilos. Las reacciones de desintoxicación se dividen en fase 1 (oxidación, hidroxilación y otras reacciones mediadas por el citocromo P450) y de fase II (esterificación). Por último, los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo. En este sentido, además de depurar los fármacos, el hígado interviene en el metabolismo de básicamente todas las hormonas esteroideas. Por consiguiente, las enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales relevantes.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

En el cuadro 28-1 se listan las principales proteínas sintetizadas por el hígado. La albúmina es cuantitativamente la más importante y contribuye a la mayor parte de la presión oncótica del plasma. Muchos de los productos son **proteínas de fase aguda**, proteínas sintetizadas y secretadas hacia el plasma cuando hay exposición a estímulos estresantes (cap. 3). Algunas más son proteínas que transportan esteroides y otras hormonas en el plasma y se conocen otras más, las cuales corresponden a factores de la coagulación. Después de una hemorragia, el hígado restituye las proteínas plasmáticas en cuestión de días a semanas. La única clase principal de proteínas plasmáticas que no sintetiza el hígado son las inmunoglobulinas.

RECUADRO CLÍNICO 28-1

Encefalopatía hepática

La importancia clínica del metabolismo hepático del amoniaco se pone de manifiesto en la insuficiencia hepática, en la que las mayores concentraciones de amoniaco en la circulación sanguínea producen el trastorno de encefalopatía hepática. Al principio, los pacientes sólo podrían parecer confundidos, pero si no se tratan, el trastorno evoluciona al coma y a los cambios cognitivos irreversibles. La enfermedad se debe no sólo a la pérdida de los hepatocitos funcionales, sino también a la desviación de la sangre portal alrededor del hígado endurecido, lo cual significa que una menor cantidad de amoniaco es retirada de la sangre por la masa hepática restante. Las sustancias adicionales que de modo normal son desintoxicadas por el hígado, tal vez contribuyen a los cambios en el estado mental.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es posible llevar al mínimo las manifestaciones de la hepatopatía avanzada, en la esfera cognitiva, al disminuir la carga de amoniaco que llega al hígado, desde el colon (p. ej., al ingerir lactulosa, un carbohidrato no absorbible, que en el interior del colon es transformado en ácidos grasos de cadena corta y que "atrapa" el amoniaco luminal en su forma ionizada). Sin embargo, en la enfermedad grave, el único tratamiento verdaderamente eficaz radica en llevar a cabo un trasplante hepático, si bien la escasez de órganos disponibles significa que hay un gran interés por los dispositivos de asistencia hepática artificiales que podrían depurar la sangre.

BILIS

La bilis está constituida por los ácidos biliares, los pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático (cuadro 28-2). Cada día se secretan casi 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en

CUADRO 28-2 Composición de la bilis del conducto hepático de seres humanos

Agua	97.0%
Sales biliares	0.7%
Pigmentos biliares	0.2%
Colesterol	0.06%
Sales inorgánicas	0.7%
Ácidos grasos	0.15%
Fosfatidilcolina	0.2%
Grasa	0.1%
Fosfatasa alcalina	...

el intestino y luego los vuelve a excretar el hígado (**circulación enterohepática**). Además de su participación en la digestión y la absorción de grasas (cap. 26), la bilis (y subsecuentemente las heces) constituye la principal vía de excreción de los productos de desecho que son liposolubles.

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares**, bilirrubina y biliverdina, confieren a la bilis su color amarillo dorado. En el capítulo 31, se describe con detalle la formación de estos compuestos de desintegración de la hemoglobina y en el siguiente apartado se analiza su excreción.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

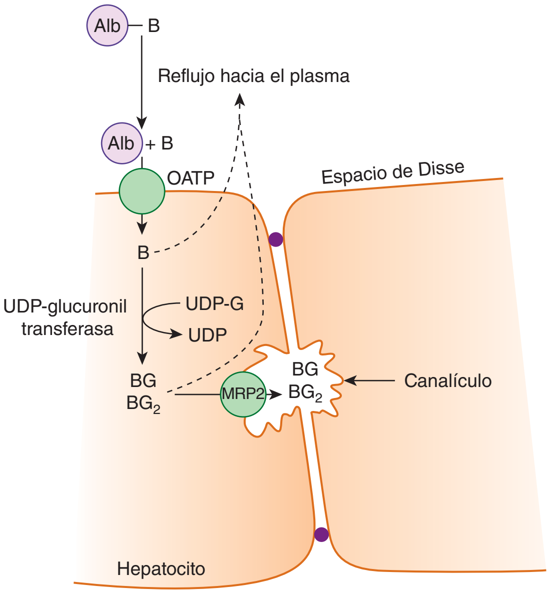


FIGURA 28-5 Procesamiento de la bilirrubina en los hepatocitos. La bilirrubina (B) unida a la albúmina (Alb) entra en el espacio de Disse adyacente a la membrana basolateral de los hepatocitos, y la bilirrubina es transportada de manera selectiva hacia el hepatocito. Allí, se conjuga con ácido glucurónico (G). Los conjugados son secretados hacia la bilis mediante la proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2). Parte de la bilirrubina no conjugada y la conjugada también refluye hacia el plasma. OATP, polipéptido transportador de anión orgánico. UDP-G, difosfoglucosa de uridina; UDP, difosfato de uridina.

La mayor parte de la bilirrubina del organismo se forma en los tejidos por la desintegración de la hemoglobina (cap. 31; fig. 28-4). La bilirrubina se une a la albúmina presente en la circulación. Parte de ella se une firmemente, pero casi toda puede disociarse en el hígado, y la bilirrubina libre entra en las células hepáticas a través de un miembro de la familia del polipéptido transportador de anión orgánico (OATP) y luego se une a las proteínas citoplásmicas (fig. 28-5). Dicha bilirrubina enseguida se conjuga con el ácido glucurónico en una reacción catalizada por la enzima **glucuronil transferasa** (UDP-glucuronosiltransferasa). Esta enzima se encuentra principalmente en el retículo endoplásmico liso. Cada molécula de bilirrubina reacciona con dos moléculas de ácido difosfoglucurónico de uridina para formar diglucurónido de bilirrubina. Este glucurónido, más hidrosoluble que la bilirrubina libre, es transportado luego contra un gradiente de concentración y quizá por un transportador activo conocido como proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2) hacia los canalículos biliares. Una pequeña cantidad de glucurónido de bilirrubina se escapa hacia la sangre, donde se une de manera menos firme a la albúmina que es su bilirrubina libre, y es excretada en la orina. Por consiguiente, la bilirrubina plasmática total normalmente consta de bilirrubina libre más una pequeña cantidad de bilirrubina conjugada. La mayor parte del glucurónido de bilirrubina pasa hacia el intestino a través de los conductos biliares.

La mucosa intestinal es relativamente impermeable a la bilirrubina conjugada pero permeable a la bilirrubina no conjugada y a los urobilinógenos, derivados incoloros de la bilirrubina formados por la acción de las bacterias en el intestino. Como consecuencia, algunos de los pigmentos biliares y los urobilinógenos se reabsorben en la circulación porta. Algunas de las sustancias reabsorbidas son excretadas de nuevo por el hígado (circulación enterohepática), pero pequeñas cantidades de urobilinógenos entran en la circulación enteral y son eliminados en la orina.

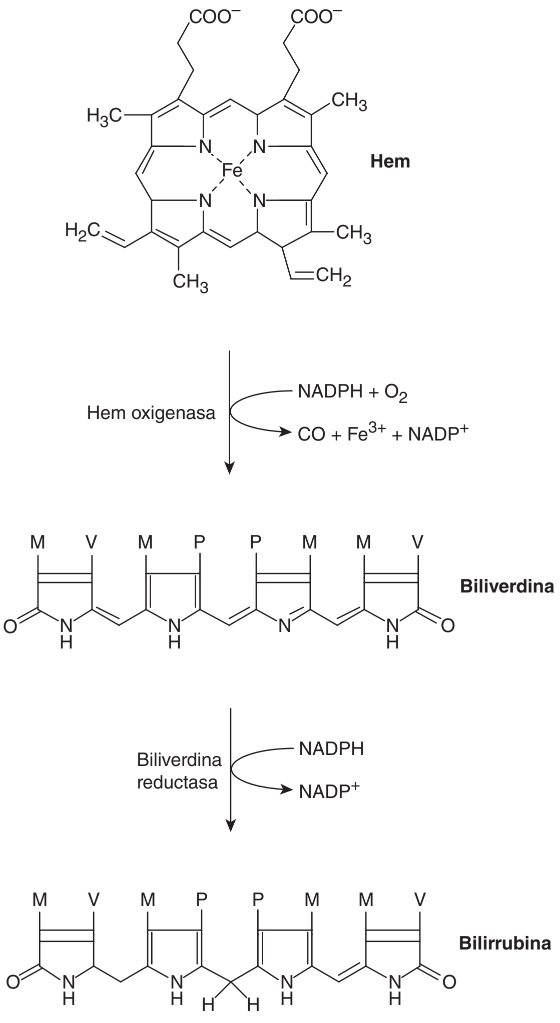


FIGURA 28-4 La conversión del hem a bilirrubina es una reacción de dos pasos, catalizada por la hem oxigenasa y la biliverdina reductasa. M, metil; P, propionato; V, vinil.

ICTERICIA

Cuando la bilirrubina libre o conjugada se acumula en sangre, la piel, las escleróticas y las mucosas adoptan un color amarillo. Esta coloración amarilla se conoce como **ictericia** y suele ser detectable cuando la bilirrubina plasmática total es mayor a los 2 mg/100 ml (34 μmol/L). La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) producción excesiva de bilirrubina (anemia hemolítica, etc.; cap. 31); 2) disminución de la absorción de bilirrubina hacia las células hepáticas; 3) alteraciones en la unión intracelular de proteínas o la conjugación; 4) trastornos en la secreción de bilirrubina conjugada hacia los conductillos biliares, o 5) obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos. Cuando se debe a uno de los primeros tres factores, la bilirrubina libre aumenta. Cuando la causa corresponde a las alteraciones de la secreción de bilirrubina conjugada o la obstrucción de las vías biliares, el glucurónido de bilirrubina refluye hacia la sangre y la bilirrubina conjugada es la que se eleva de manera predominante en el plasma.

OTRAS SUSTANCIAS CONJUGADAS POR LA GLUCURONIL TRANSFERASA

El sistema de la glucuronil transferasa en el retículo endoplásmico liso cataliza la formación de los glucurónidos de diversas sustancias, además de la bilirrubina. Según se describió antes, la lista comprende esteroides (cap. 20) y diversos fármacos. Estos otros compuestos pueden competir con la bilirrubina por el sistema enzimático cuando se presentan en cantidades considerables. Además, diversos barbitúricos, antihistamínicos, anticonvulsivos y otras sustancias originan una intensa proliferación del retículo endoplásmico liso en los hepatocitos, con un incremento concomitante en la actividad de la glucuronil transferasa hepática. Se ha utilizado de manera satisfactoria el fenobarbital para tratar una enfermedad congénita en la cual existe una deficiencia relativa de glucuronil transferasa (deficiencia de UDP-glucuronosil transferasa tipo 2).

OTRAS SUSTANCIAS EXCRETADAS EN LA BILIS

El colesterol y la fosfatasa alcalina se eliminan por la bilis. En pacientes con ictericia generada por obstrucción intrahepática o extrahepática de las vías biliares, suelen elevarse las concentraciones sanguíneas de estas dos sustancias. Por lo general, se presenta una elevación mucho más pequeña cuando la ictericia se debe a una enfermedad hepatocelular no obstructiva. Las hormonas adrenocorticales y otros esteroides al igual que diversos fármacos son excretados en la bilis y después se reabsorben (circulación enterohepática).

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE AMONIACO

El hígado es decisivo para el control del amoniaco en el organismo. Las concentraciones de esta sustancia deben regularse de manera cuidadosa por cuanto es tóxico para el sistema nervioso central (SNC) y pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica. El hígado es el único órgano en el cual se expresa el ciclo completo de la urea (también conocido como el ciclo de Krebs-Henseleit) **(fig. 28-6)**. Esto convierte el amoniaco de la circulación sanguínea en urea, la cual luego puede excretarse en la orina **(fig. 28-7)**.

El amoniaco presente en la circulación se deriva principalmente de colon y riñones y, en menores cantidades, de la desintegración de los eritrocitos y el metabolismo muscular. Conforme pasa a través del hígado, la mayor parte del amoniaco presente en la circulación es distribuida hacia los hepatocitos, en cuyas mitocondrias se convierte en fosfato de carbamoil, el cual, a su vez, reacciona con la ornitina para generar citrulina. Una serie de reacciones citoplásmicas subsiguientes acaban por generar arginina y ésta puede deshidratarse para formar urea y ornitina. La última vuelve a las mitocondrias para comenzar otro ciclo y, la urea, como una molécula pequeña, se difunde fácilmente de nuevo hacia la sangre sinusoidal. Después es filtrada en los riñones y eliminada del organismo en la orina.

SISTEMA BILIAR

FORMACIÓN DE BILIS

La bilis contiene sustancias que son activamente secretadas hacia la misma a través de la membrana canalicular, como los ácidos biliares, la fosfatidilcolina, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los xenobióticos. Cada uno de estos compuestos entra en la bilis por medio de un transportador canalicular específico. Sin embargo, se considera que la secreción activa de ácidos biliares es la principal fuerza impulsora para la formación inicial de la bilis canalicular. Dado que tiene actividad osmótica, esta última es hipertónica de manera transitoria. Sin embargo, las uniones intercelulares que unen a los hepatocitos adyacentes son relativamente permeables y, por tanto, otra serie de sustancias adicionales ingresan de modo pasivo a la bilis desde el plasma por difusión. Tales sustancias comprenden agua, glucosa, calcio, glutatión, aminoácidos y urea.

La fosfatidilcolina que entra en la bilis forma micelas mixtas con los ácidos biliares y el colesterol. La proporción de ácidos biliares: fosfaditilcolina:colesterol en la bilis canalicular es de aproximadamente 10:3:1. Las modificaciones de este cociente pueden producir la precipitación del colesterol y dar lugar a la formación de un tipo de cálculos biliares **(fig. 28-8)**.

La bilis es transportada luego a conductillos y conductos biliares cada vez más grandes, donde experimenta modificación de su composición. Los conductillos biliares están revestidos de colangiocitos, que son células epiteliales cilíndricas especializadas. Sus uniones intercelulares son menos permeables que las de los hepatocitos, aunque se mantienen libremente permeables al agua y, como consecuencia, la bilis sigue siendo hipotónica. Los conductillos depuran componentes del plasma, como glucosa y aminoácidos, y los regresan a la circulación mediante el transporte activo. El glutatión también es hidrolizado en sus aminoácidos constitutivos por una enzima, la glutamil transpeptidasa γ (GGT), expresada en la membrana apical de los colangiocitos. La eliminación de la glucosa y los aminoácidos probablemente es importante para prevenir la proliferación bacteriana en la bilis, sobre todo durante su almacenamiento en la vesícula biliar (véase adelante). Los conductillos también secretan bicarbonato en respuesta a la secretina durante el periodo posprandial, así como inmunoglobulina A (IgA) y moco para protección.

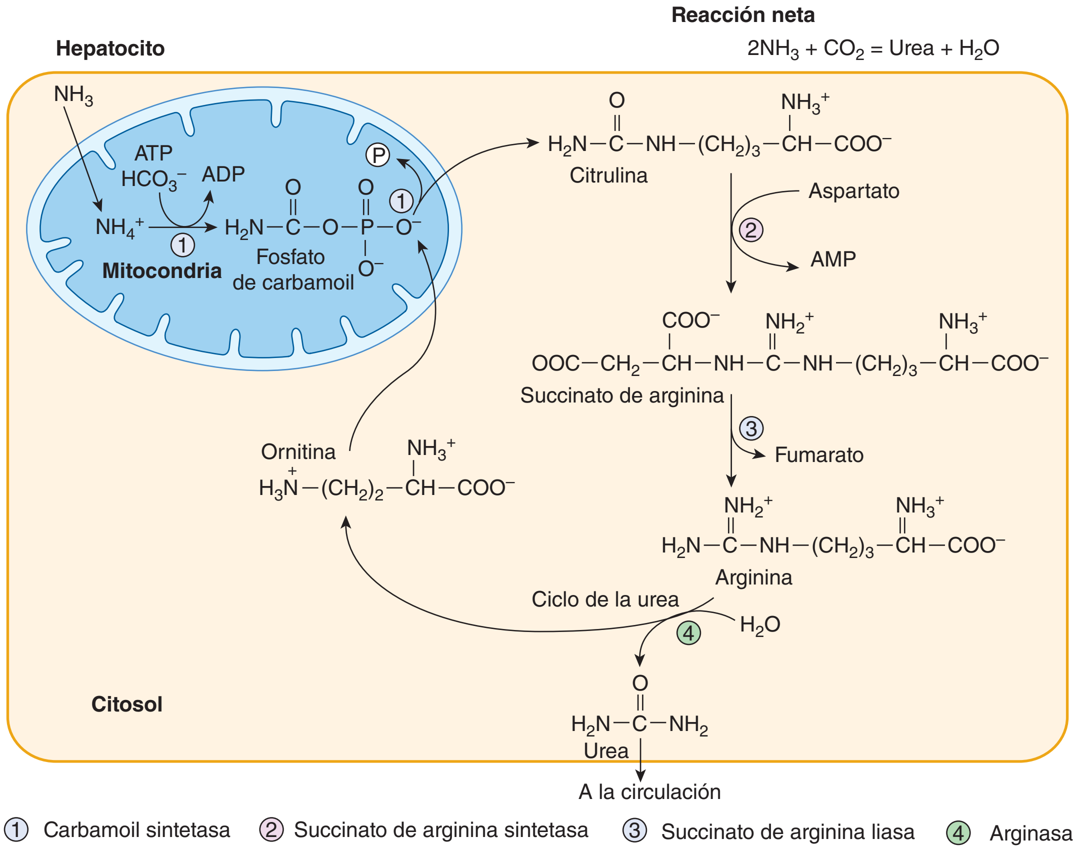

Reacción neta
2NH3 + CO2 = Urea + H2O
Hepatocito
NH3
ATP
HCO3−
ADP
NH4+
①
H2N−C(=O)−O−P(=O)(O−)−O−
Fosfato de carbamoil
Mitocondria
Ⓟ
①
H2N−C(=O)−NH−(CH2)3−CH(NH3+)−COO−
Citrulina
Aspartato
②
AMP
−OOC−CH2−CH(COO−)−NH−C(=NH2+)−NH−(CH2)3−CH(NH3+)−COO−
Succinato de arginina
③
Fumarato
H2N−C(=NH2+)−NH−(CH2)3−CH(NH3+)−COO−
Arginina
Ornitina
H3N+−(CH2)2−CH(NH3+)−COO−
Ciclo de la urea
④
H2O
H2N−C(=O)−NH2
Urea
Citosol
A la circulación
① Carbamoil sintetasa
② Succinato de arginina sintetasa
③ Succinato de arginina liasa
④ Arginasa

FIGURA 28-6 El ciclo de la urea, el cual convierte amoniaco en urea, ocurre en las mitocondrias y el citosol de los hepatocitos.

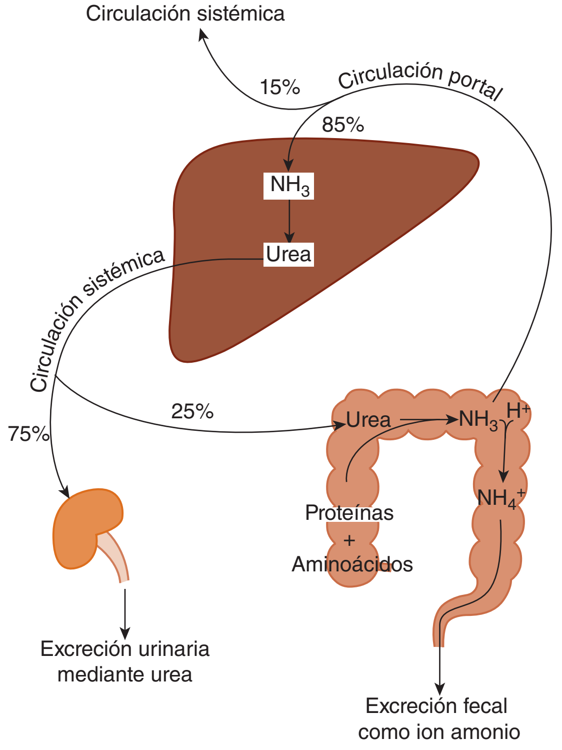

Circulación sistémica
15%
Circulación portal
85%
NH3
Urea
Circulación sistémica
25%
75%
Urea
NH3
H+
NH4+
Proteínas
+
Aminoácidos
Excreción urinaria mediante urea
Excreción fecal como ion amonio

FIGURA 28-7 Homeostasis del amoniaco de todo el organismo en el estado de salud. La mayor parte del amoniaco producido por el organismo es excretado por los riñones mediante la urea.

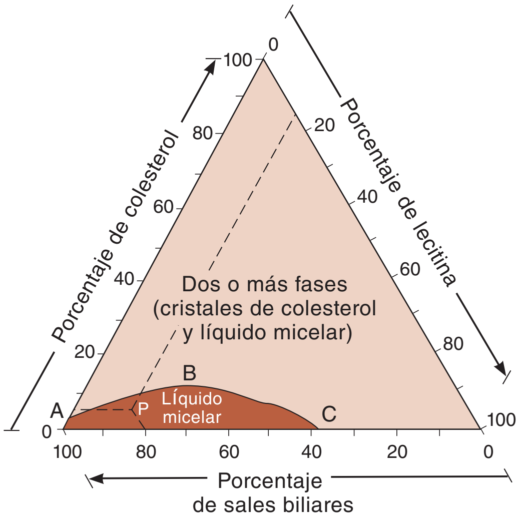


FIGURA 28-8 Solubilidad del colesterol en la bilis como una función de las proporciones de lecitina, sales biliares y colesterol. En la bilis que tiene una composición correspondiente a cualquier punto por debajo de la línea ABC (p. ej., punto P), el colesterol se encuentra sólo en una solución micelar; los puntos por encima de la línea ABC corresponden a la bilis en la cual también hay cristales de colesterol. (Con autorización de Small DM: Gallstones, N Engl J Med 1968;279:588.)

CUADRO 28-3 Comparación de la bilis de los conductos hepáticos con la de la vesícula biliar

	Bilis de los conductos hepáticos	Bilis de la vesícula biliar
Porcentaje de sólidos	2-4	10-12
Ácidos biliares (mmol/L)	10-20	50-200
pH	7.8-8.6	7.0-7.4

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR

En los individuos normales, la bilis fluye hacia la vesícula biliar cuando se cierra el esfínter de Oddi (es decir, el periodo entre las comidas). En la vesícula biliar, la bilis es concentrada por la absorción de agua. El grado de esta concentración se refleja en el aumento de la cifra de sólidos (cuadro 28-3); la bilis hepática tiene 97% de agua, en tanto el contenido promedio de agua de la vesícula biliar es de 89%. No obstante, dado que los ácidos biliares conforman una solución micelar, las micelas simplemente se vuelven más grandes, y puesto que la osmolaridad es una propiedad coligativa, la bilis se conserva isotónica. Sin embargo, la bilis se vuelve levemente ácida conforme los iones de sodio son intercambiados por protones (aunque la concentración global de los iones de sodio aumenta con una pérdida concomitante de cloruro y bicarbonato, a medida que la bilis se concentra).

Cuando se pinza el colédoco y el cístico, la presión biliar aumenta a casi 320 mm de bilis en 30 min y se detiene la secreción biliar. Sin embargo, cuando se pinza el colédoco y se deja abierto el cístico, se reabsorbe el agua en la vesícula biliar y la presión intrabiliar aumenta sólo a casi 100 mm de bilis en varias horas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN BILIAR

Cuando el alimento entra en la boca, disminuye la resistencia del esfínter de Oddi bajo las influencias nerviosas y hormonales (fig. 28-9). Los ácidos grasos y los aminoácidos presentes en el duodeno liberan colecistocinina, lo cual origina la contracción de la vesícula.

La producción de bilis aumenta por la estimulación de los nervios vagos o por la hormona secretina, lo cual incrementa el contenido de agua y HCO_3^- de la bilis. Las sustancias que elevan la secreción de bilis se conocen como **coleréticos**. Los propios ácidos biliares constituyen uno de los coleréticos fisiológicos más importantes.

EFECTOS DE LA COLECISTECTOMÍA

La secreción periódica de bilis de la vesícula biliar ayuda a la digestión pero no es esencial para la misma. Los pacientes sujetos a colecistectomía mantienen un buen estado de salud y nutrición con una descarga lenta y constante de bilis hacia el duodeno, aunque tarde o temprano el colédoco se dilata un poco y más bilis tiende a ingresar al duodeno después de las comidas en comparación con otros momentos.

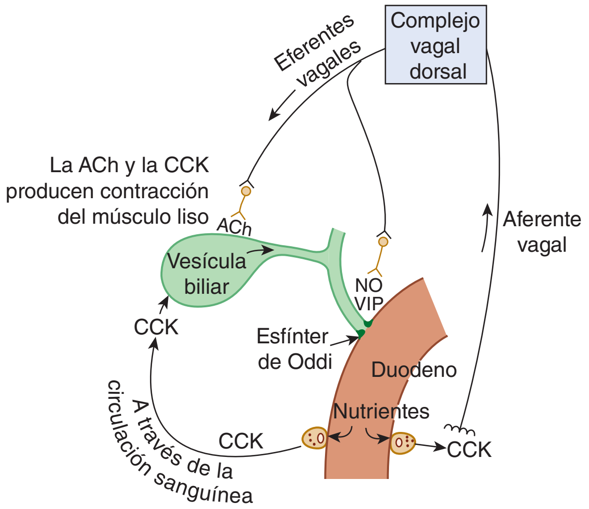


FIGURA 28-9 Control neurohumoral de la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar. La liberación endocrina de la colecistocinina (CCK) en respuesta a nutrientes contrae la vesícula biliar. La CCK también activa los aferentes vagales para inducir un reflejo vasovagal que refuerza la contracción vesicular (con utilización de acetilcolina [ACh]) y relajación del esfínter de Oddi para permitir la salida de la bilis [con utilización de óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP)].

Los pacientes objeto de colecistectomía pueden incluso tolerar los alimentos fritos, aunque por lo general deben evitar la comida con alto contenido de lípidos.

VISUALIZACIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR

La exploración del hipocondrio derecho con un haz ultrasónico (**ecografía**) y la tomografía computarizada (CT) se han vuelto los métodos más ampliamente utilizados para visualizar la vesícula biliar y detectar cálculos biliares. Un tercer recurso para el diagnóstico de las enfermedades biliares es la **gammagrafía de la vesícula**. Luego de aplicar por vía intravenosa, los derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m, éstos son expulsados en la bilis y proporcionan excelentes imágenes de cámara γ de la vesícula biliar y los conductos biliares. La respuesta de dicho órgano a la colecistocinina puede entonces observarse tras la administración intravenosa de la hormona. El árbol biliar también puede visualizarse mediante la inyección de medios de contraste desde un tubo de un endoscopio insertado en el esfínter de Oddi, en un procedimiento conocido como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP). Es incluso posible insertar pequeños instrumentos, mediante los cuales se extraen fragmentos de cálculos biliares que pueden obstruir el flujo de bilis, el de jugo pancreático o ambos (Recuadro clínico 28-2).

RECUADRO CLÍNICO 28-2

Cálculos biliares

La **colelitiasis**, es decir, la formación de cálculos biliares, es un trastorno frecuente. Su incidencia aumenta con la edad, de manera que en Estados Unidos, por ejemplo, 20% de las mujeres y 5% de los varones de entre 50 y 65 años de edad padecen cálculos biliares. Los cálculos son de dos tipos: de bilirrubinato de calcio y de colesterol. En ese país y en Europa, 85% de los cálculos es de colesterol. Al parecer tres factores intervienen en la formación de los cálculos de colesterol. Uno es la estasis biliar; los cálculos se forman en la bilis, la cual es secuestrada en la vesícula biliar más que en la bilis que fluye por los conductos biliares. Un segundo factor es la supersaturación de la bilis con colesterol. Este último es muy insoluble en la bilis y se mantiene en solución en las micelas únicamente a determinadas concentraciones de sales biliares y lecitina. A las concentraciones por encima de la línea ABC de la figura 28-8, la bilis está supersaturada y contiene pequeños cristales de colesterol además de las micelas. Sin embargo, muchos individuos normales que no forman cálculos biliares también tienen una bilis supersaturada. El tercer factor es una mezcla de factores de nucleación que favorece la formación de cálculos a partir de la bilis supersaturada. Fuera del organismo, la bilis de los pacientes con colelitiasis forma cálculos en un lapso de dos a tres días, en tanto la bilis de los individuos normales tarda más de dos semanas en constituir cálculos. No se ha establecido la índole exacta de los factores de nucleación, aunque se han involucrado las glucoproteínas presentes en el moco de la vesícula biliar. Además, no se ha dilucidado si los cálculos se forman como resultado de la producción excesiva de componentes que favorecen la nucleación o de la menor producción de componentes antinucleación que impiden la formación de los cálculos en las personas normales.

Los cálculos que obstruyen la salida de bilis desde el hígado pueden ocasionar **ictericia obstructiva**. Si el flujo de bilis es totalmente bloqueado, se acumulan en la corriente sanguínea sustancias que son excretadas normalmente por la bilis, como el colesterol. La interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares también induce al hígado a sintetizar ácidos grasos con un índice y rapidez mayores. Algunos de los ácidos grasos en cuestión se excretan por los riñones y de este modo tales órganos aportan un mecanismo para la excreción indirecta de una parte del colesterol, cuando menos. Sin embargo, la retención de constituyentes biliares también ocasiona efectos tóxicos en el hígado.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los cálculos vesiculares depende de su naturaleza y de la gravedad de los síntomas. Muchos, en particular si son pequeños y quedan retenidos en la vesícula podrían no causar síntomas. Los de mayor tamaño pueden originar obstrucción y requerir extracción quirúrgica o por medio de ERCP. Los agentes ingeribles para disolución pueden lograr disolver los cálculos pequeños compuestos de colesterol, pero el efecto es lento y las concreciones reaparecen una vez que se interrumpe el tratamiento. Una cura definitiva en el caso de individuos que presentan ataques repetitivos de colelitiasis sintomática es la extirpación de la vesícula, que en la actualidad se practica por vía laparoscópica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El hígado lleva a cabo gran cantidad de reacciones metabólicas y sirve para desintoxicar y eliminar muchas sustancias exógenas, así como metabolitos endógenos para el organismo, que serían dañinos si se dejan acumular.
- La estructura hepática es tal que puede filtrar grandes cantidades de sangre y eliminar incluso sustancias hidrófobas que están unidas a proteínas. Esta función es realizada por un endotelio fenestrado. El hígado también recibe esencialmente toda la sangre venosa del intestino antes de enviarla al resto del organismo.
- El hígado sirve para amortiguar la glucosa de la sangre, sintetizar la mayor parte de las proteínas plasmáticas, contribuir al metabolismo de los lípidos y preservar la homeostasis del colesterol.
- La bilirrubina es un producto terminal del metabolismo del hem que es glucuronizada por el hepatocito para permitir su excreción en la bilis. La bilirrubina y sus metabolitos proporcionan el color a la bilis y las heces.
- El hígado elimina amoniaco de la sangre y lo convierte en urea para su excreción por los riñones. Una acumulación de amoniaco y de otras sustancias tóxicas produce encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática.
- La bilis contiene sustancias secretadas activamente a través de la membrana canalicular por los hepatocitos y notablemente los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y el colesterol. La composición de la bilis es modificada conforme pasa a través de los conductos biliares y es almacenada en la vesícula biliar. La contracción de ésta es regulada para coordinar la disponibilidad de bilis durante las horas de las comidas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Un paciente que sufre colitis ulcerosa grave es sometido a colectomía total con elaboración de un estoma. Después de la recuperación completa de la operación y al comparar su estado posoperatorio con el que tenía antes de la operación: ¿cuál de los siguientes factores cabría esperar que disminuya?
   A) Capacidad de absorber lípidos.
   B) Capacidad de coagular la sangre.
   C) Concentraciones circulantes de ácidos biliares conjugados.
   D) Urea en orina.
   E) Urobilinógeno en orina.
2. Una cirujana estudia nuevos métodos de trasplante de hígado y realiza una hepatectomía completa en un animal de experimentación. Antes de injertar el hígado donado cabría esperar incremento en la concentración sanguínea de:
   A) glucosa.
   B) fibrinógeno.
   C) 25-hidroxicolecalciferol.
   D) bilirrubina conjugada.
   E) estrógenos.
3. ¿Cuál de los siguientes tipos de células protege contra la septicemia consecutiva a la translocación de bacterias intestinales?
   A) Célula estrellada hepática.
   B) Colangiocito.
   C) Célula de Kupffer.
   D) Hepatocito.
   E) Célula epitelial de la vesícula biliar.
4. El citocromo P450 (CYP) se expresa de manera extraordinaria en los hepatocitos. ¿En cuál de las siguientes *no desempeña* una función importante?
   A) Formación de ácidos biliares.
   B) Carcinogénesis.
   C) Formación de hormonas esteroideas.
   D) Desintoxicación de fármacos.
   E) Síntesis de glucógeno.
5. Una mujer de 40 años acude con su médico familiar y le señala que ha tenido dolor abdominal episódico e intenso, en particular fuerte después de ingerir una comida grasosa. Un estudio imagenológico señala que su vesícula biliar muestra dilatación aguda y se hace el diagnóstico de colelitiasis. ¿En qué sitio anatómico un cálculo vesicular agravaría el riesgo de pancreatitis?
   A) Conducto hepático izquierdo.
   B) Conducto hepático derecho.
   C) Conducto cístico.
   D) Colédoco.
   E) Esfínter de Oddi.
6. La bilis de la vesícula biliar, en comparación con la que está en el hígado, contiene una menor concentración de:
   A) Ácidos biliares.
   B) Iones de sodio.
   C) Protones.
   D) Glucosa.
   E) Protones.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—Revising the myth of Prometheus. News Physiol Sci 1999;14:149.
Arias I, Wolkoff A, Boyer J, et al (editors): *The Liver: Biology and Pathobiology,* 5th ed. John Wiley and Sons, 2010.
Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.
Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.
Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474.
Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.
Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. Science 1997;276:60.
Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

SECCIÓN V

Fisiología cardiovascular

Las células viven dentro de un compartimiento acuoso conocido como líquido intersticial y a partir de éste el aparato cardiovascular ha evolucionado para asegurar que su composición se mantenga dentro de un estrecho margen de variación. La homeostasis se logra al "bombear" o hacer que circule un compartimiento líquido separado (plasma) en todo el cuerpo, en donde se va condicionando a medida que pasa por órganos específicos que le aportan nutrientes como oxígeno, hormonas y metabolitos necesarios; al mismo tiempo a través de éste eliminan productos de desecho. Ocurrido lo anterior, el plasma aporta sustancias necesarias a otros órganos y tejidos. La transferencia eficiente de sustancias entre las células y el plasma se efectúa gracias a redes densas de capilares que oponen resistencia mínima al intercambio de sustancias a través de sus paredes y también cuentan con distancias cortas para difusión, entre los capilares y los sitios en los cuales se utilizarán tales productos. La función de bombeo de este sistema depende del corazón, un órgano con cuatro cavidades que impulsa sangre en dos circuitos en serie, uno que riega los pulmones y otro que se ocupa de la circulación del resto del cuerpo.

En principio, parecería que todo lo expresado es bastante sencillo. Sin embargo, en la realidad se necesita una regulación finísima permanente para asegurar que los órganos reciben las sustancias que necesitan en el momento preciso, en particular, en caso de exigencias siempre cambiantes. Por ejemplo, cuando una persona comienza a ejercitarse, inmediatamente necesitará oxígeno y glucosa adicionales para que sus músculos en contracción permanezcan activos. En el cerebro, en donde no existe la capacidad de almacenar glucosa, el riego sanguíneo debe mantenerse constante para asegurar el estado de conciencia incluso ante grandes exigencias hidrostáticas (como es pasar del decúbito a la posición erecta). Por todo lo expuesto, el aparato cardiovascular debe tener la capacidad de ajustar la velocidad con la cual circula el plasma en el organismo en su totalidad, y redirigir el flujo plasmático a los sitios en que más se necesita. Además, el cuerpo es un sistema "abierto" y ello significa que algunos constituyentes como el agua, se pierden de manera incesante hacia el entorno. La circulación y los órganos que la condicionan deben reaccionar inmediatamente a estas amenazas de la homeostasis, para que no se pierda la función apropiada de sistemas y órganos vitales que típicamente operan dentro de límites estrechos de osmolaridad, pH, saturación de oxígeno y otras variables.

En esta sección se revisan los componentes del aparato cardiovascular que le permiten satisfacer las necesidades de transferencia de sustancias. En primer término se revisa la actividad eléctrica que al actuar hace que las cavidades cardiacas se contraigan en forma ordenada, es decir, que desplacen la sangre en una sola dirección. Acto seguido se consideran las propiedades de la sangre y sus componentes que las vuelven idóneas para transportar solutos disueltos desde y hacia el líquido intersticial. El siguiente tema son las propiedades de los vasos sanguíneos es decir los "tubos de la circulación" junto con los mecanismos que los regulan. Finalmente se analiza la circulación en áreas corporales con necesidades particulares.

Sin duda alguna el aparato cardiovascular funcional es un elemento indispensable para la vida y surge inmediatamente daño irreversible en diversos órganos si el corazón deja de contraerse. Trastornos menos drásticos de este aparato también imponen una carga patológica considerable. De hecho, en forma global, las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte y de discapacidad importante a nivel mundial. En Estados Unidos, las cardiopatías y la apoplejía ocupan el primer y el tercer lugares en frecuencia como causas de muerte y se ha calculado que uno de cada tres norteamericanos adultos tiene alguna forma de trastorno cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares también encabezan la lista de las causas de hospitalización y son responsables de la mayor carga económica comparadas con el resto de las entidades. Por último, si bien se han hecho progresos notables en el tratamiento y prevención de algunas enfermedades cardiovasculares, la "epidemia" cada vez mayor de obesidad y el incremento en la proporción de la población que tiene como mínimo un factor de riesgo cardiovascular, han despertado alarma considerable en las autoridades de salud pública. Los hechos mencionados destacan la importancia de que el futuro profesionista de la salud entienda en forma precisa la fisiología cardiovascular.

Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón

CAPÍTULO

29

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura y la función del sistema de conducción del corazón y comparar los potenciales de acción en cada una de sus partes.
- Describir la forma en que se registra el electrocardiograma (ECG), las ondas de éste y la relación del mismo con el eje eléctrico del corazón.
- Nombrar las arritmias cardiacas frecuentes y describir el proceso que las origina.
- Listar las principales manifestaciones electrocardiográficas tempranas y tardías del infarto al miocardio y explicar los cambios tempranos, desde el punto de vista de los cambios iónicos que los ocasionan.
- Describir los cambios electrocardiográficos y los de la función cardiaca originados por las alteraciones en la composición iónica de los líquidos corporales.

INTRODUCCIÓN

En situaciones normales, las partes del corazón laten en una secuencia ordenada: la contracción de las aurículas (**sístole auricular**) va seguida de la contracción de los ventrículos (**sístole ventricular**) y, durante la diástole, las cuatro cavidades se relajan. El latido cardiaco se origina en un **sistema de conducción cardiaca** especializado y se extiende por este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que conforman el sistema de conducción son el **nódulo sinoauricular** (nódulo **SA**); las **vías auriculares internodales**; el **nódulo auriculoventricular (nódulo AV);** el **haz de His** y sus ramas, y el **sistema de Purkinje**. Las diversas partes del sistema de conducción y, en condiciones anormales, las partes del miocardio, son capaces de emitir una descarga espontánea. Sin embargo, el nódulo sinoauricular descarga con más rapidez, propagándose su despolarización hacia las otras regiones antes que éstas emitan descargas espontáneas. Por tanto, dicho nódulo es el **marcapasos cardiaco** normal, su frecuencia de activación determina aquella con la que late el corazón. Los impulsos generados en el nódulo sinoauricular pasan por las vías auriculares hasta el nódulo auriculoventricular; a través de este último, aquéllos van al haz de His y, por las ramas de éste, mediante el sistema de Purkinje, hacia el músculo ventricular. Cada uno de los tipos celulares del corazón posee un perfil peculiar de descarga eléctrica y la suma de todas las descargas se registra en la forma del electrocardiograma (ECG).

ORIGEN Y PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En el corazón humano, el nódulo sinoauricular está situado en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. El nódulo auriculoventricular se halla en la porción posterior derecha del tabique interauricular (fig. 29-1). Se han identificado tres haces de fibras auriculares que contienen fibras de tipo Purkinje y que conectan el nódulo sinoauricular con el auriculoventricular: el anterior, el medio (fascículo de Wenckebach) y el posterior (fascículo de Thorel). El haz de Bachmann a veces se utiliza para identificar una rama del fascículo internodal anterior que conecta las aurículas derecha e izquierda.

La conducción también avanza por los miocitos auriculares, pero es más rápida por estos haces. El nódulo auriculoventricular se

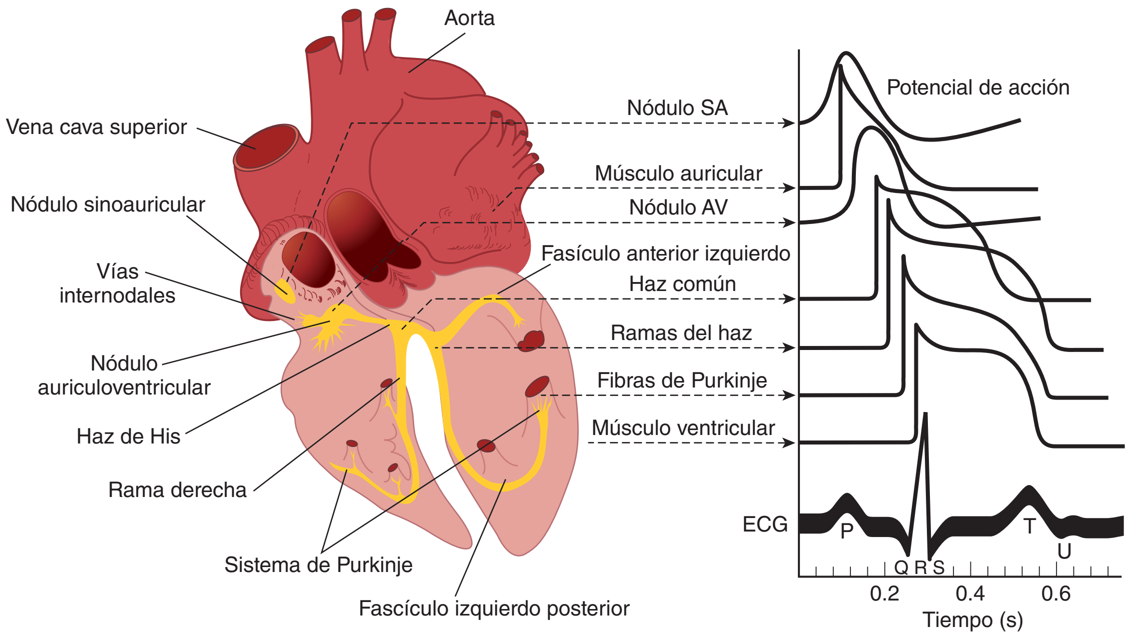


FIGURA 29-1 Sistema de conducción del corazón. **Izquierda:** representación anatómica del corazón humano con enfoque adicional en áreas del sistema de conducción. **Derecha:** se muestran potenciales de acción transmembrana típicos para los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); otras partes del sistema de conducción, y los músculos auricular y ventricular, junto con la relación con la actividad eléctrica registrada fuera de la célula, o sea el electrocardiograma (ECG). Los potenciales de acción y los trazos ECG se grafican en el mismo eje cronológico, pero con puntos cero diferentes en la escala vertical, con fin comparativo.

continúa con el haz de His, que emite una rama izquierda en la parte superior del tabique interventricular y continúa como la rama derecha. La rama izquierda se divide en un fascículo anterior y uno posterior. Las ramas y los fascículos transcurren por el plano subendocárdico a ambos lados del tabique y entran en contacto con el sistema de Purkinje, cuyas fibras se extienden a todas partes del miocardio ventricular.

La arquitectura histológica del típico miocardiocito (p. ej., un miocito ventricular) se describe en el capítulo 5. El sistema de conducción está compuesto en su mayor parte de músculo cardiaco modificado que tiene menos estrías y límites poco precisos. Células individuales en regiones del corazón poseen características histológicas peculiares. Las fibras de Purkinje, que son conductoras especializadas, son grandes y gruesas con menos mitocondrias y estrías y totalmente diferentes de un miocito especializado en contracción. Las células dentro del nódulo SA y en menor magnitud dentro del nódulo AV son de menor tamaño y con estrías escasas, pero a diferencia de las fibras de Purkinje tienen menor conducción porque ofrecen una mayor resistencia interna. Las fibras del músculo auricular están separadas de las ventriculares por un anillo de tejido fibroso y, en situaciones normales, el único tejido conductor entre las aurículas y los ventrículos es el haz de His.

El nódulo sinoauricular se desarrolla a partir de estructuras del lado derecho del embrión y, el nódulo auriculoventricular, de estructuras a la izquierda. Por esta razón, en el adulto, el nervio vago derecho se distribuye sobre todo en el nódulo sinoauricular y el vago izquierdo en el nódulo auriculoventricular. De igual manera, la inervación simpática del lado derecho se reparte en particular en el nódulo sinoauricular y la inervación simpática al lado izquierdo, llega sobre el nódulo auriculoventricular. En ambos lados, la mayoría de las fibras simpáticas provienen del ganglio estrellado. Las fibras noradrenérgicas son epicárdicas, mientras las vagales son endocárdicas. Sin embargo, hay conexiones para efectos inhibidores recíprocos de la inervación simpática y parasimpática del corazón de una sobre otra. Por tanto, la acetilcolina actúa en sitios presinápticos para disminuir la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos y, por el contrario, el neuropéptido Y liberado de las terminaciones noradrenérgicas impide la liberación de acetilcolina.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO CARDIACO

Las respuestas eléctricas del músculo cardiaco y el tejido nodal, así como los flujos iónicos subyacentes a éstas, se describen con detalle en el capítulo 5 y se revisan de manera breve aquí para establecer una comparación con las células marcapasos más adelante. Las fibras miocárdicas tienen un potencial de membrana en reposo de −90 mV (fig. 29-2A). Las fibras individuales están separadas por membranas, pero la despolarización se extiende de manera radial a través de ellas, como si fueran un sincitio por la presencia de uniones comunicantes. El potencial de acción transmembrana de las células miocárdicas individuales se caracteriza por la despolarización rápida (fase 0), una repolarización rápida inicial (fase 1), una meseta (fase 2) y un proceso de repolarización lenta (fase 3), el cual hace posible regresar al potencial de membrana en reposo (fase 4). La despolarización inicial se debe a la entrada de sodio a través de los conductos de iones sodio de abertura rápida (la corriente de sodio [I_{Na}]). La desactivación de los conductos de Na^+ contribuye a la fase de repolarización rápida. La entrada de calcio a través de los conductos de calcio de abertura más lenta (la corriente de calcio, I_{Ca}) produce la fase de meseta, y la repolarización se debe a la salida neta de potasio a través de múltiples tipos de conductos para este ion. La suma de las actividades

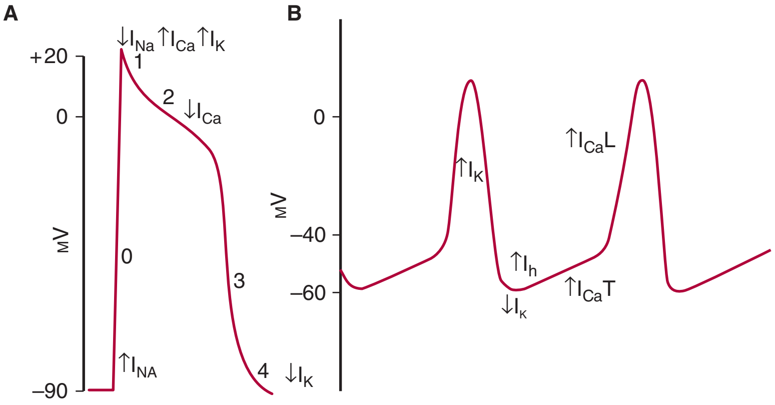


FIGURA 29-2 **Comparación de potenciales de acción en el músculo ventricular y diagrama del potencial de membrana del tejido marcapasos. A)** Las fases del potencial de acción en el miocito ventricular (0-4, véase el texto para obtener detalles) se superponen con los cambios principales en la corriente que contribuye a los cambios en el potencial de membrana. **B)** La corriente principal causante de cada parte del potencial del tejido marcapasos se muestra debajo o junto al componente. L, larga duración; T, transitorio. Otros conductos iónicos contribuyen a la respuesta eléctrica. Nótese que el potencial de membrana en reposo del tejido marcapasos es un poco más bajo que el del músculo auricular y ventricular. I_{Na}, corriente de sodio; I_K, corriente de potasio; I_{Ca}, corriente de calcio; I_h, corriente de hiperpolarización.

eléctricas de todas las fibras musculares del corazón, registradas en forma extracelular constituye el electrocardiograma (que se expone adelante). En la figura 29-1 se incluye la sucesión cronológica de las descargas de unidades individuales, relacionadas con los trazos en el ECG. Hay que destacar que el ECG es un registro eléctrico combinado, y por tal razón su forma global refleja la actividad eléctrica de células de diferentes regiones del corazón.

POTENCIALES DE MARCAPASOS

Las células con descarga rítmica poseen un potencial de membrana que después de cada impulso disminuye hasta llegar al nivel basal de descarga. Por lo expuesto, dicho **prepotencial** o **potencial de marcapasos** (fig. 29-2B) desencadena el impulso siguiente. En el punto máximo de cada impulso, la I_K comienza e induce la repolarización. Acto seguido la I_K disminuye y se activa un conducto permeable a sodio y potasio. El conducto en cuestión es activado después de la hiperpolarización, razón por la cual se le conoce como conducto "h"; sin embargo, ante su activación poco común (en inglés *funny* que equivale a chistoso) se le asignó la "f" y la corriente surgida de él, como la "corriente f o chistosa". Conforme aumenta la I_h, la membrana empieza a despolarizarse y forma la primera parte del prepotencial. Luego se abren los conductos de calcio. Hay dos tipos de éstos en el corazón, los **conductos T** (transitorios) y los **conductos L** (larga duración). La corriente de calcio (I_{Ca}), debida a la abertura de los conductos T, completa el prepotencial y la I_{Ca} originada por la abertura de los conductos L produce el impulso. También participan otros conductos iónicos y hay evidencia de que la liberación local de calcio del retículo sarcoplásmico (**centellas de calcio**) ocurre durante el prepotencial.

Los potenciales de acción en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular se producen sobre todo por los iones calcio, sin contribución de la entrada de iones sodio. Por consiguiente, no hay una espiga rápida despolarizante antes de la meseta, como sí la hay en otras partes del sistema de conducción y en las fibras auriculares y ventriculares. Además, los prepotenciales normales sólo son prominentes en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular. Sin embargo, se conocen "marcapasos lentos" en otras partes del sistema de conducción, los cuales pueden hacerse cargo cuando los nódulos sinoauricular y auriculoventricular se deprimen o si se bloquea la conducción desde éstos. Las fibras musculares auriculares y ventriculares no tienen prepotenciales y emiten descargas espontáneas cuando están lesionados o presentan alguna anomalía.

Si se estimulan las fibras vagales colinérgicas que van al tejido nodal, la membrana se hiperpolariza y la pendiente de los prepotenciales disminuye (fig. 29-3) porque la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas aumenta la conductancia del ion potasio del tejido nodal. Esta acción está mediada por los receptores muscarínicos M_2, los cuales, a través de la subunidad $\beta\gamma$ de una proteína G, abren un conjunto especial de conductos de iones potasio. La corriente resultante I_{KAch} hace más lento el efecto despolarizante de la corriente I_h. Además, la activación de los receptores M_2 disminuye el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células, lo cual reduce la velocidad de abertura de los conductos de calcio. El resultado es el decremento de la frecuencia de descarga. La estimulación vagal potente puede abolir la descarga espontánea por algún tiempo.

Por el contrario, la estimulación de los nervios cardiacos simpáticos acelera el efecto despolarizante de la I_h y aumenta la frecuencia de las descargas espontáneas (fig. 29-3). La noradrenalina secretada por las terminaciones simpáticas se une con los receptores β_1, y el aumento resultante en el cAMP intracelular facilita la abertura de los conductos L, lo cual aumenta la corriente de calcio y la rapidez de la fase de despolarización del impulso.

La velocidad de descarga del nódulo sinoauricular y otro tejido nodal están influidos por la temperatura y los fármacos. La frecuencia de descarga aumenta cuando la temperatura se eleva, lo cual podría contribuir a la taquicardia relacionada con la fiebre. Los digitálicos deprimen el tejido nodal y ejercen un efecto similar al de la estimulación vagal, particularmente en el nódulo AV (**Recuadro clínico 29-1**; véase también el Recuadro clínico 5-6).

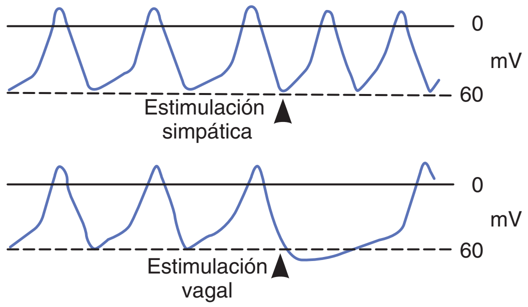


FIGURA 29-3 **Efecto de la estimulación simpática (noradrenérgica) y vagal (colinérgica) en el potencial de membrana del** nódulo **sinoauricular.** Nótese la pendiente reducida del prepotencial después de la estimulación vagal y el aumento de la descarga espontánea luego de la estimulación simpática.

RECUADRO CLÍNICO 29-1

Empleo de digitálicos

Desde hace más de 200 años se ha descrito en las publicaciones médicas el uso de digitálicos o sus preparados clínicamente útiles (digoxina y digitoxina). El principio activo se obtuvo originalmente de la planta conocida como digital (*Digitalis purpurea*). La administración en las dosis precisas refuerza las contracciones, gracias a los efectos inhibidores de tales fármacos en la ATPasa de sodio y potasio, y como resultado, se liberan cantidades mayores de calcio y surgen cambios en las fuerzas de contracción. Los digitálicos también tienen un efecto en la conducción eléctrica porque disminuyen la velocidad de conducción nodal AV y con ello alteran la transmisión AV a los ventrículos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los digitálicos se han utilizado para tratar la insuficiencia sistólica del corazón. Intensifican la contractilidad y con ello mejoran el gasto cardiaco, aumentan el vaciamiento del ventrículo izquierdo y disminuyen las tensiones de llenado ventriculares. Los fármacos de esta categoría se han utilizado también para combatir la fibrilación y el aleteo auriculares. En estas situaciones, disminuyen el número de impulsos transmitidos por medio del nódulo AV y en consecuencia permiten el control eficaz de la velocidad del latido cardiaco.

En los dos casos anteriores, surgieron en los últimos 20 años tratamientos alternativos; la necesidad de regular con enorme precisión las dosis, ante la posibilidad notable de que aparecieran efectos adversos, culminó en el menor empleo de los digitálicos. Sin embargo, con conocimientos más amplios acerca de sus mecanismos de acción y sus efectos tóxicos, los digitálicos y sus derivados clínicamente preparados siguen siendo medicamentos importantes en la medicina actual.

PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

CUADRO 29-1 Velocidad de conducción en el tejido cardiaco

Tejido	Velocidad de conducción (m/s)
Nódulo sinoauricular	0.05
Vías auriculares	1
Nódulo auriculoventricular	0.05
Haz de His	1
Sistema de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

La despolarización iniciada en el nódulo sinoauricular se propaga en sentido radial a través de las aurículas y luego converge en el nódulo auriculoventricular. La despolarización auricular se completa en 0.1 s. Como la conducción del nódulo auriculoventricular es lenta (cuadro 29-1), hay un retraso de 0.1 s (**retraso nodal auriculoventricular**) antes que la excitación se extienda a los ventrículos. Es interesante señalar que cuando hay falta de contribución de la corriente de sodio a la despolarización (fase 0) del potencial de acción, se observa una pérdida marcada de conducción. Este retraso se acorta por la propia de los nervios simpáticos que van al corazón y se prolonga con la propia de los nervios vagos. Desde la parte superior del tabique, la onda de despolarización se extiende en las fibras de Purkinje de conducción rápida a todas las regiones de los ventrículos en 0.08 a 0.1 s. En los seres humanos la despolarización del músculo ventricular comienza del lado izquierdo del tabique interventricular y se desplaza primero a la derecha a través de la parte media del tabique; luego, la onda de despolarización se disemina por el tabique hasta la punta del corazón. Regresa por las paredes ventriculares a la hendidura auriculoventricular, y se dirige de la superficie endocárdica a la epicárdica (fig. 29-4). Las últimas partes del corazón en despolarizarse son la parte posterobasal del ventrículo izquierdo, el cono pulmonar y la parte superior del tabique.

ELECTROCARDIOGRAMA

Como los líquidos corporales son buenos conductores (o sea, el cuerpo es un **conductor de volumen**), las fluctuaciones en el potencial que representan la suma algebraica de los potenciales de acción de las fibras miocárdicas pueden registrarse fuera de las células. El registro de estas fluctuaciones en el potencial durante el ciclo cardiaco es el **electrocardiograma** (**ECG**).

Este último puede registrarse mediante un **electrodo activo o explorador** que se conecta con un electrodo indiferente en potencial cero (**registro unipolar**), o mediante el uso de dos electrodos activos (**registro bipolar**). En un conductor de volumen, la suma de los potenciales en los puntos de un triángulo equilátero con una fuente de corriente en el centro es cero en todo momento. Se puede integrar un triángulo que tenga el corazón como su centro (**triángulo de Einthoven**, véase adelante) al colocar electrodos en ambos brazos y la pierna izquierda. Éstas son las **derivaciones estándar de las extremidades** que se usan en electrocardiografía. Si estos electrodos se conectan a una terminal común, se obtiene un electrodo indiferente que permanece cerca del cero. La despolarización que se desplaza hacia un electrodo activo en un conductor de volumen origina una desviación positiva, mientras la despolarización que se desplaza en sentido contrario da lugar a una desviación negativa.

Los nombres de las distintas ondas y los segmentos del electrocardiograma en los seres humanos se muestran en la figura 29-5. Por convención, se traza una desviación hacia arriba cuando el electrodo activo se vuelve positivo en relación con el electrodo indiferente, y se traza una desviación descendente cuando el electrodo activo se vuelve negativo. Como se advierte en la figura 29-1, la onda P es producida en forma primaria por despolarización auricular; el complejo QRS es dominado por la despolarización ventricular y la T, por la repolarización ventricular. La onda U es un hallazgo inconstante que proviene a veces de miocitos ventriculares con potenciales de acción largos. Sin embargo, no se han precisado las contribuciones de dicho segmento.

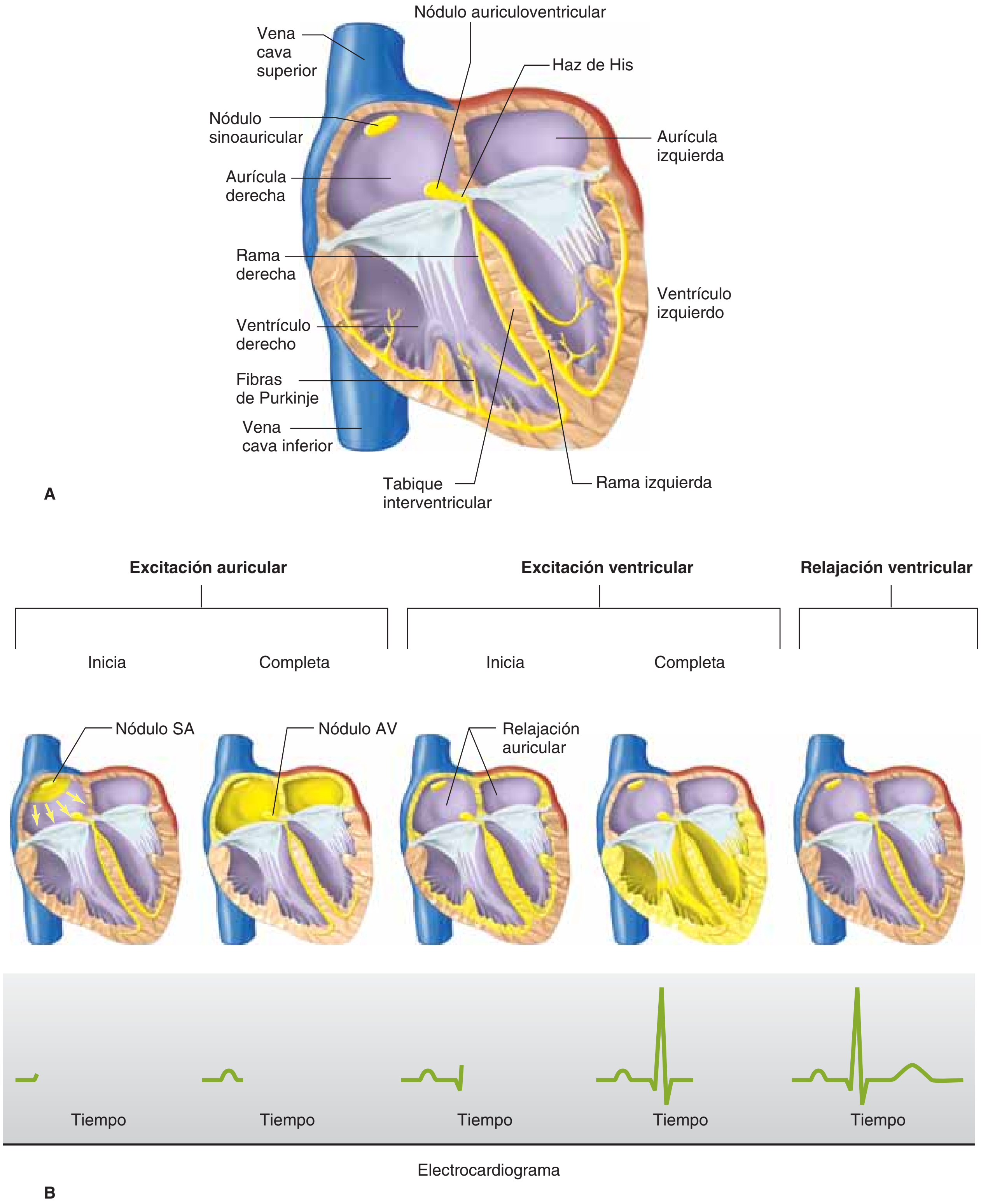

Nódulo auriculoventricular
Vena cava superior
Haz de His
Nódulo sinoauricular
Aurícula izquierda
Aurícula derecha
Rama derecha
Ventrículo izquierdo
Ventrículo derecho
Fibras de Purkinje
Vena cava inferior
A
Tabique interventricular
Rama izquierda
Excitación auricular
Excitación ventricular
Relajación ventricular
Inicia
Completa
Inicia
Completa
Nódulo SA
Nódulo AV
Relajación auricular
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Tiempo
Electrocardiograma
B

FIGURA 29-4 Propagación normal de la actividad eléctrica en el corazón. A) Sistema de conducción del corazón. **B)** Secuencia de la excitación cardiaca. **Arriba:** posición anatómica de la actividad eléctrica. **Abajo:** electrocardiograma correspondiente. El color amarillo indica que está despolarizado. (Con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

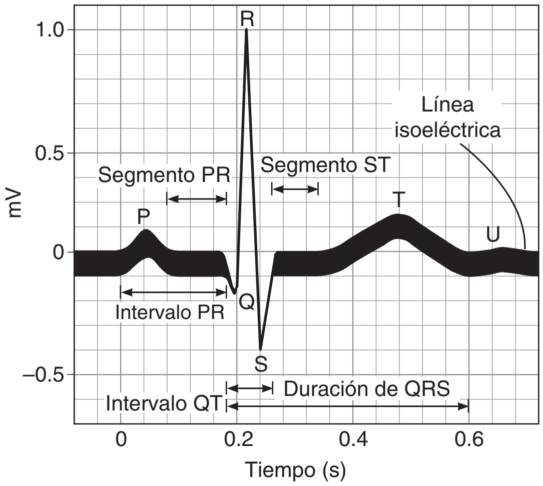


FIGURA 29-5 Ondas del electrocardiograma. Se muestran los nombres utilizados para las ondas y segmentos individuales que componen el ECG. En el texto y en el cuadro 29-2 se señala la actividad eléctrica que contribuye a las deflexiones observadas.

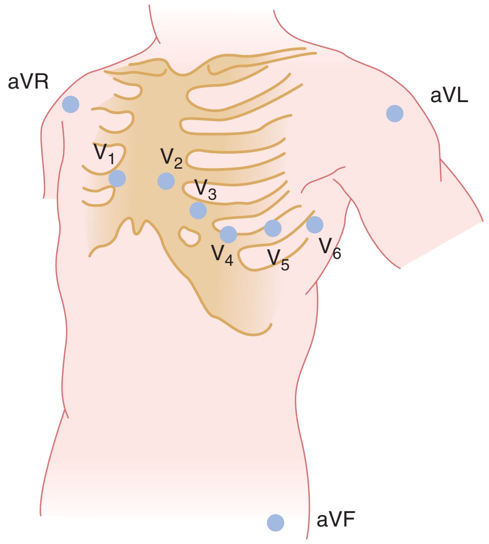


FIGURA 29-6 Derivaciones electrocardiográficas unipolares. Se señalan las posiciones de las derivaciones unipolares estándar. Las derivaciones aumentadas de extremidades (aVR, aVL y aVF) se presentan en el brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda, respectivamente. Las seis derivaciones torácicas (V_1-V_6) se incluyen en el sitio preciso en el que se colocan.

En el cuadro 29-2 se presentan los intervalos entre las diversas ondas del electrocardiograma y los fenómenos cardiacos que ocurren durante estos intervalos.

DERIVACIONES BIPOLARES

Las derivaciones bipolares se usaron antes del perfeccionamiento de las derivaciones unipolares. Las **derivaciones estándar de las extremidades** (derivaciones I, II y III) registran diferencias en el potencial entre dos extremidades (fig. 29-6). Como la corriente fluye sólo en los líquidos corporales, los registros obtenidos son los que se tendrían si los electrodos estuvieran en los puntos de inserción de las extremidades, sin importar en qué parte de las extremidades se coloquen los electrodos. En la derivación I, los electrodos se conectan de tal manera que se registra una desviación ascendente cuando el brazo izquierdo se vuelve positivo con respecto al derecho (brazo izquierdo positivo). En la derivación II, los electrodos están en el miembro superior derecho y la pierna izquierda, con la extremidad inferior positiva y, en la derivación III, los electrodos se hallan en el brazo izquierdo y la pierna izquierda, con el miembro inferior positivo.

CUADRO 29-2 Intervalos electrocardiográficos

	Duraciones normales		Fenómenos en el corazón durante el intervalo
Intervalos	**Promedio**	**Rango**	
Intervalo PR[a]	0.18[b]	0.12-0.20	Conducción auriculoventricular
Duración de QRS	0.08	Hasta 0.10	Despolarización ventricular
Intervalo QT	0.40[c]	Hasta 0.43	Potencial de acción ventricular
Intervalo ST (QT menos QRS)	0.32	…	Meseta del potencial de acción ventricular

[a] Medido desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS.

[b] Se acorta conforme aumenta la frecuencia cardiaca, de un promedio de 0.18 s a 70 latidos por minuto hasta 0.14 s a 130 latidos por minuto.

[c] Puede ser menor (0.35) según la frecuencia cardiaca.

DERIVACIONES UNIPOLARES (V)

A menudo se usan en la electrocardiografía clínica nueve derivaciones unipolares adicionales, o sea derivaciones que registran la diferencia de potencial entre el **electrodo explorador** y un **electrodo indiferente**. Hay seis derivaciones unipolares torácicas (derivaciones precordiales) designadas V_1-V_6 (fig. 29-6) y tres derivaciones unipolares de extremidades: VR (brazo derecho), VL (brazo izquierdo) y VF (pie izquierdo). El electrodo indiferente se forma al conectar los electrodos colocados en los dos brazos y la pierna izquierda a una terminal central. Esta "derivación V" registra efectivamente el potencial de "cero", porque está situado en forma tal que tiene que quedar cancelada la actividad eléctrica. Por lo común se utilizan **derivaciones aumentadas de extremidades** designadas con la letra a (aVR, aVL, aVF). Las derivaciones aumentadas de extremidades no utilizan como el cero el electrodo "V", sino que más bien son registros entre una extremidad aumentada y las otras dos extremidades; ello incrementa la magnitud de los potenciales 50%, sin cambio alguno en la configuración, del registro no aumentado.

Las derivaciones unipolares también se pueden colocar en la punta de catéteres o sondas, e introducir en el esófago o el corazón. Con este recurso se aumenta la sensibilidad, pero obviamente, son más invasivos y por consiguiente no constituyen la primera medida para obtener registros eléctricos.

ECG NORMAL

En las figuras 29-4B y 29-7 se señalan los trazos ECG de un sujeto normal. Consideraciones importantes (fig. 29-7) al interpretar las configuraciones de las ondas en cada derivación son la sucesión o

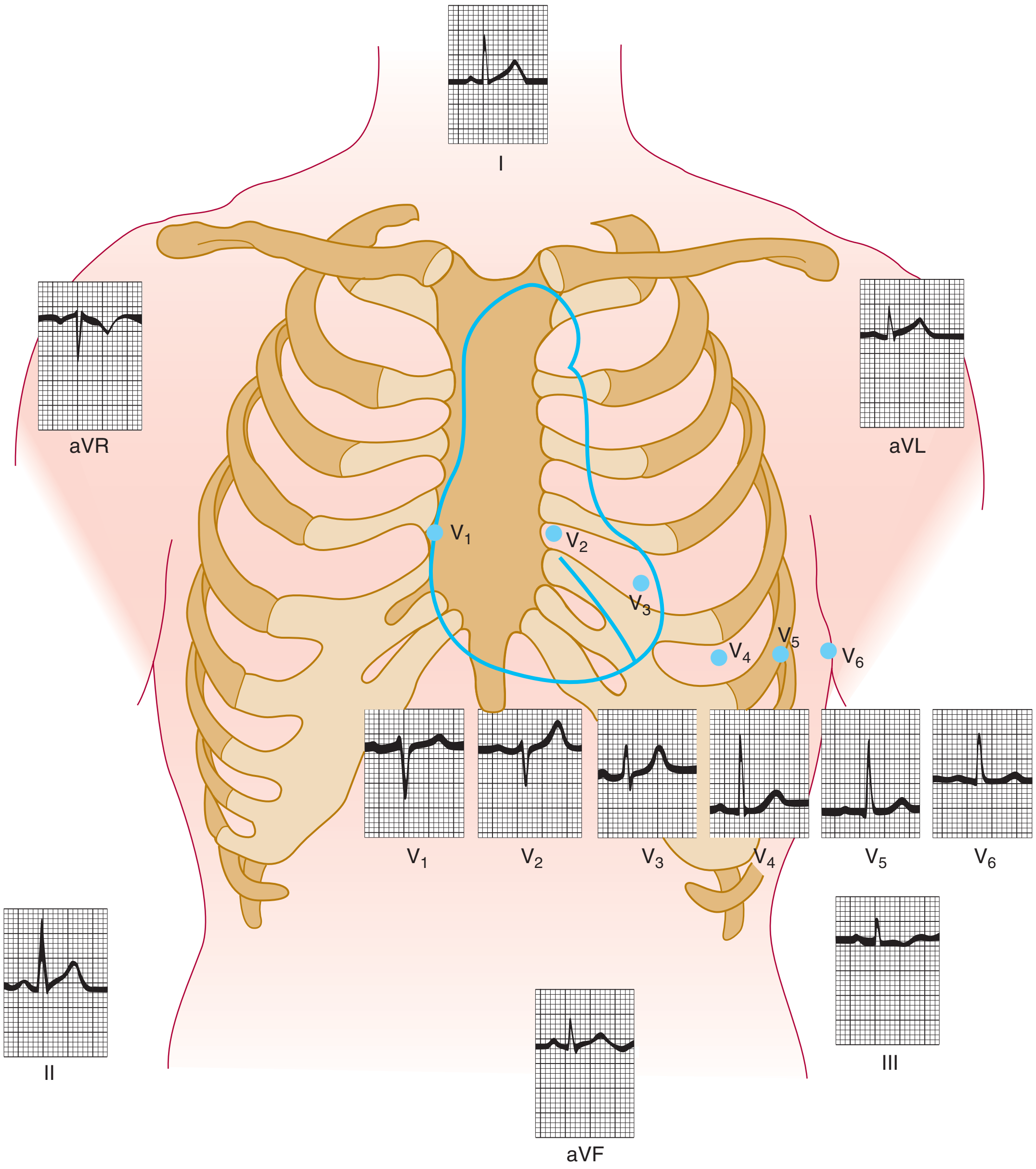


FIGURA 29-7 **Electrocardiograma normal.** Se muestran en los trazos ECG normales, los que corresponden a electrodos individuales (las posiciones se incluyen en la figura). Consúltese el texto si se desean detalles adicionales. (Con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

secuencia con que se despolarizan las partes del corazón (fig. 29-4) y la posición del corazón en relación con los electrodos.

Las aurículas se ubican hacia la parte posterior del tórax. Los ventrículos forman la base y la superficie anterior del corazón, y el ventrículo derecho está en situación anterolateral con respecto al izquierdo. Por tanto, la aVR “mira hacia” las cavidades de los ventrículos. La despolarización auricular, la despolarización ventricular y la repolarización ventricular se desplazan al lado contrario del electrodo explorador y, por tanto, la onda P, el complejo QRS y la onda T son desviaciones negativas (descendentes); aVL y aVF miran hacia los ventrículos, por lo que las desviaciones son de predominio positivo o bifásicas. No hay onda Q en V_1 ni V_2, y la porción inicial del complejo QRS es una pequeña desviación ascendente porque la despolarización ventricular se desplaza primero por la parte intermedia del tabique de izquierda a derecha, hacia el electrodo explorador. Luego, la onda de excitación se dirige al ventrículo izquierdo, lejos del electrodo, lo cual origina una onda S grande. Por último, la onda se mueve de regreso por la pared ventricular hacia el electrodo, lo que origina el regreso a la línea isoeléctrica. Por el contrario, en las derivaciones ventriculares izquierdas (V_4-V_6) puede haber una pequeña onda Q (despolarización septal de izquierda a derecha) y existe una onda R grande (despolarización septal y ventricular izquierda), seguida en V_4 y V_5 por una onda S moderada (despolarización tardía de las paredes ventriculares que regresa hacia la unión auriculoventricular). Hay que destacar que surge enorme variación en la posición del corazón normal y que la posición modifica la configuración de los complejos electrocardiográficos en las diversas derivaciones.

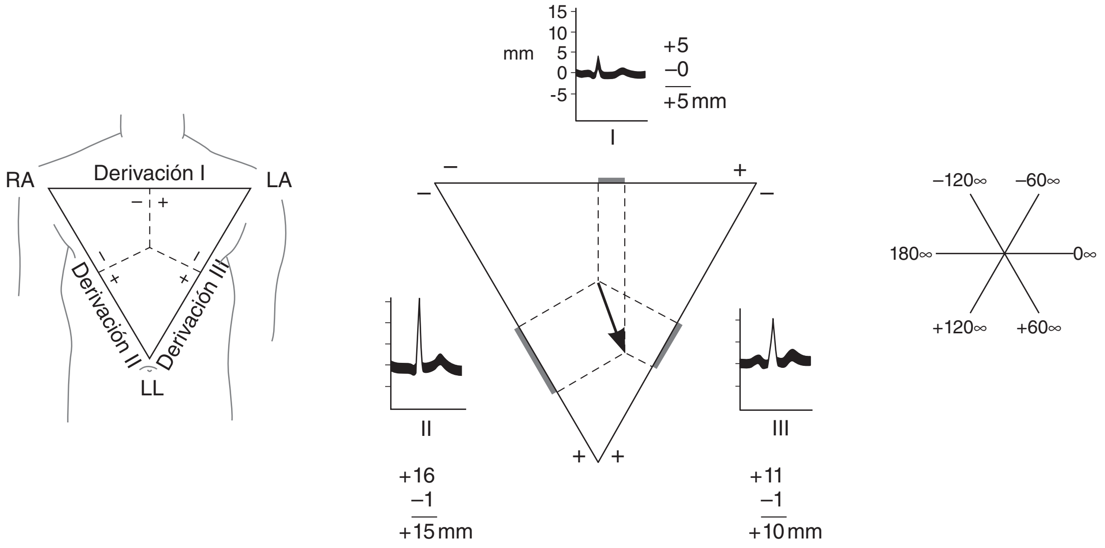


FIGURA 29-8 Vector cardiaco. Izquierda: triángulo de Einthoven. Las perpendiculares trazadas desde los puntos intermedios de los lados del triángulo equilátero se intersecan en el centro de la actividad eléctrica. RA, extremidad superior derecha; LA, extremidad superior izquierda; LL, extremidad inferior izquierda. **Centro:** cálculo del vector promedio de QRS. En cada derivación, se miden las distancias iguales a la altura de la onda R menos la altura de la desviación negativa más grande en el complejo QRS desde el punto intermedio del lado del triángulo que representa esa derivación. Una flecha trazada a partir del centro de la actividad eléctrica al punto de intersección de las perpendiculares extendidas desde las distancias medidas en los lados, representa la magnitud y la dirección del vector QRS promedio. **Derecha:** ejes de referencia para determinar la dirección del vector.

DERIVACIONES BIPOLARES DE EXTREMIDADES Y EL VECTOR CARDIACO

Las derivaciones estándar de las extremidades son registros de las diferencias de potencial entre dos puntos, razón por la cual la deflexión en cada una de ellas en cualquier instante denota la magnitud y la dirección de la fuerza electromotriz generada en el corazón en el eje de la derivación (**vector** o **eje cardiaco).** El vector en dos dimensiones en el plano frontal puede ser calculado en cualquier momento a partir de dos derivaciones estándar de las extremidades (fig. 29-8) si se asume que la ubicación de los tres electrodos forman la punta de un triángulo equilátero (triángulo de Einthoven) y que el corazón se encuentra en el centro del mismo. Estas suposiciones no están del todo garantizadas, pero los vectores calculados son aproximaciones útiles. A menudo se traza un **vector QRS promedio** ("eje eléctrico del corazón") con base en la desviación promedio de QRS de cada derivación, como se muestra en la figura 29-8. Este es un vector **promedio**, a diferencia del vector **instantáneo**, y las desviaciones promedio de QRS deben medirse mediante la integración de los complejos QRS. Sin embargo, éstas pueden aproximarse mediante la medición de las diferencias netas entre los picos positivos y negativos de QRS. La dirección normal del vector QRS promedio se encuentra entre −30 a +110 grados sobre el sistema de coordenadas, el cual se muestra en la figura 29-8. Se dice que hay **desviación del eje a la izquierda** o la **derecha** cuando el eje calculado cae a la izquierda de −30° o a la derecha de +110°, respectivamente. La desviación del eje a la derecha sugiere hipertrofia ventricular derecha y a la izquierda, es un fenómeno que puede provenir de hipertrofia ventricular izquierda, pero se cuenta con criterios electrocardiográficos mejores y más fiables para identificar a esta última.

ELECTROGRAMA DEL HAZ DE HIS

En pacientes con bloqueo cardiaco, los fenómenos eléctricos en el nódulo auriculoventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje a menudo se estudian con un catéter que contiene un electrodo en la punta y se introduce por una vena hasta el lado derecho del corazón, donde se manipula hasta situarlo cerca de la válvula tricúspide. Se registran al mismo tiempo tres o más derivaciones electrocardiográficas estándar. El registro de la actividad eléctrica obtenido con el catéter (fig. 29-9) es el **electrograma del haz de His** (**HBE**). En condiciones normales, muestra una desviación A cuando se activa el nódulo auriculoventricular, una espiga H durante la transmisión por el haz de His y una desviación V en el curso de la despolarización ventricular. Con un HBE y las derivaciones electrocardiográficas corrientes es posible precisar con exactitud cronológica el momento en que suceden tres intervalos: 1) el intervalo PA que va desde la aparición inicial de la despolarización auricular hasta la onda A en HBE,

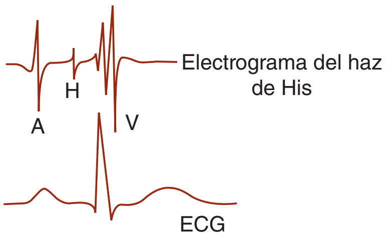


FIGURA 29-9 Electrograma normal del haz de His (HBE) con registro electrocardiográfico (ECG) simultáneo. Se ha sobreañadido HBE registrado con un electrodo penetrante en el trazo ECG estándar. En el texto se describe la sucesión cronológica de las despolarizaciones en un HBE.

que representa el tiempo de conducción desde el nódulo SA al nódulo AV; 2) el intervalo AH, que va de la onda A al comienzo de la espiga o pico H que representa el tiempo de conducción del nódulo AV, y 3) el intervalo HV que va del comienzo del pico H al comienzo de la deflexión QRS en el ECG y representa la conducción en el haz de His y las ramas del mismo. Las cifras normales aproximadas de los intervalos en adultos son: PA, 27 ms; AH, 92 ms y HV, 43 ms, mismas que ilustran la lentitud relativa de conducción en el nódulo AV.

VIGILANCIA

Desde hace mucho se ha utilizado el ECG en la atención normal del enfermo. En el pasado se registraba a menudo continuamente en las unidades de atención coronaria de hospitales y estaban preparadas alarmas para que se activaran al comenzar alguna arritmia de consecuencias letales. Con una pequeña grabadora portátil (**monitor Holter**) también es posible registrar el electrocardiograma en individuos ambulatorios mientras continúan con sus actividades normales. Los registros así obtenidos son posteriormente reproducidos a alta velocidad para su análisis. Los registros conseguidos en esta forma son valiosos en el diagnóstico de arritmias y para planear el tratamiento de pacientes que se recuperan de un infarto al miocardio. En la actualidad los sistemas modernos pueden ser conectados al individuo para obtener y almacenar datos por varios días sobre su ritmo cardiaco y así valorar mejor la actividad eléctrica del corazón.

APLICACIONES CLÍNICAS: ARRITMIAS CARDIACAS

FRECUENCIA CARDIACA NORMAL

En el corazón humano normal, cada latido se origina en el nódulo sinoauricular (**ritmo sinusal normal** [**NSR**]). El corazón late unas 70 veces por minuto en reposo. La frecuencia disminuye (**bradicardia**) durante el sueño y se acelera (**taquicardia**) con las emociones, ejercicio, fiebre y muchos otros estímulos. En personas jóvenes saludables con respiración a una frecuencia normal, la frecuencia cardiaca varía con las fases de la respiración: se acelera durante la inspiración y se desacelera con la espiración, sobre todo si se aumenta la profundidad de la respiración. Esta **arritmia sinusal** (fig. 29-10) es un fenómeno normal y se debe sobre todo a las fluctuaciones en las señales parasimpáticas que llegan al corazón. Durante la inspiración, los impulsos de los nervios vagos desde los receptores de estiramiento en los pulmones inhiben el área cardiopulmonar del bulbo raquídeo. La señal tónica vagal que mantiene baja la frecuencia cardiaca disminuye y la frecuencia cardiaca aumenta. Los procesos patológicos que afectan el nódulo sinusal causan bradicardia marcada acompañada de mareo y síncope (Recuadro clínico 29-2).

MARCAPASOS ANÓMALOS

En situaciones anormales, el nódulo auriculoventricular y otras partes del sistema de conducción se pueden convertir en el marcapasos cardiaco. Además, es posible que disminuyan los potenciales de membrana de las fibras musculares auriculares y ventriculares alteradas y emitan descargas repetidas.

Como se indicó antes, la frecuencia de activación del nódulo sinoauricular es mayor que la de otras partes del sistema de conduc-

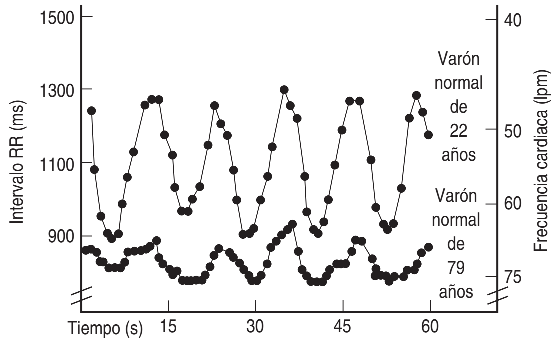


FIGURA 29-10 Arritmia sinusal en un varón joven y en un sujeto de edad avanzada. Cada individuo respiró cinco veces por minuto. Con cada inspiración, el intervalo RR (intervalo entre dos ondas R) disminuyó, lo cual indica un aumento en la frecuencia cardiaca. Nótese la reducción marcada en la magnitud de la arritmia en el sujeto de edad avanzada. Estos registros se obtuvieron después del bloqueo adrenérgico β, pero en general habrían sido similares en ausencia de éste. (Con autorización de Pfeifer MA et al: Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. Am J Med 1983;75:249.)

RECUADRO CLÍNICO 29-2

Síndrome de disfunción sinusal

Este síndrome (llamado también del seno enfermo) (síndrome de bradicardia-taquicardia o de disfunción sinusal) es un conjunto de trastornos del ritmo cardiaco que incluye **bradicardia sinusal** (lentificación de la frecuencia cardiaca, proveniente del marcapasos natural del corazón); **taquicardias** (aceleración del ritmo cardiaco) y **bradicardia-taquicardia** (alternancia de ritmos lentos y rápidos de los latidos cardiacos). El síndrome de disfunción sinusal es relativamente raro y por lo regular se le identifica en personas mayores de 50 años, en quienes su causa suele ser una degeneración "cicatrizal" inespecífica del sistema de conducción del corazón. Si aparece en personas de menor edad y en particular en niños, una causa frecuente del síndrome son operaciones cardiacas, en particular en las cavidades superiores. El monitoreo Holter es un recurso eficaz para diagnosticar el síndrome en cuestión, por su naturaleza episódica. El ritmo extraordinariamente lento y las pausas prolongadas a veces se identifican durante el monitoreo Holter, junto con episodios de taquicardias auriculares.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento depende de la intensidad y el tipo de la enfermedad. Las taquicardias suelen ser tratadas con fármacos. Si se advierte bradicardia intensa en individuos con síndrome de disfunción sinusal o bloqueo de tercer grado, por lo común se implanta un marcapasos electrónico. Estos dispositivos, que se han vuelto cada vez más complejos y fiables, son útiles en sujetos con disfunción del nódulo sinusal, bloqueo AV y bloqueo bifascicular o trifascicular. Son útiles también en personas con síncope neurógeno grave en quienes la estimulación del seno carotídeo ocasiona pausas mayores de 3 s entre uno y otro latidos cardiacos.

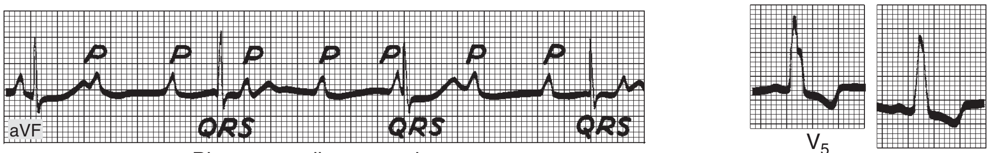
PR = 0.16 s
Complejo normal

PR = 0.38 s
Bloqueo cardiaco de primer grado

P
P
P
aVF
QRS
P
P
P
aVF

Bloqueo cardiaco de segundo grado
(bloqueo cardiaco 2:1)

Bloqueo cardiaco de segundo grado
(fenómeno de Wenckebach)



Bloqueo cardiaco completo.
Frecuencia auricular, 107; frecuencia ventricular, 43

Dos derivaciones V
en el bloqueo de rama izquierda

FIGURA 29-11 Trazos ECG durante el bloqueo cardiaco. Se presentan trazos individuales que muestran formas del bloqueo cardiaco. Cuando así conviene, se destacan las derivaciones unipolares. Consúltese el texto en busca de más detalles.

ción; ésta es la razón por la cual el nódulo sinoauricular normalmente controla la frecuencia cardiaca. Cuando la conducción de las aurículas a los ventrículos se interrumpe por completo, se produce un **bloqueo cardiaco completo** (**de tercer grado**) y los ventrículos laten con una frecuencia baja (**ritmo idioventricular**), independiente de las aurículas (fig. 29-11). El bloqueo puede ser resultado de enfermedad en el nódulo auriculoventricular (**bloqueo nodal auriculoventricular**) o en el sistema de conducción inferior al nódulo (**bloqueo infranodal**). En pacientes con bloqueo nodal auriculoventricular, el tejido nodal restante se convierte en el marcapasos y la frecuencia del ritmo idioventricular es cercana a 45 latidos por minuto. En pacientes con bloqueo infranodal por enfermedad del haz de His, el marcapasos ventricular se encuentra en un sitio más periférico del sistema de conducción y la frecuencia ventricular es más baja, promedia 35 latidos por minuto, pero en casos individuales, tal vez sea hasta de 15 latidos por minuto. En estas personas, también puede haber periodos de asistolia que duran un minuto o más. La isquemia cerebral resultante causa mareo y lipotimia (**síndrome de Stokes-Adams**). Las causas del bloqueo cardiaco de tercer grado incluyen infarto al miocardio septal y daño en el haz de His durante la corrección quirúrgica de malformaciones congénitas en el tabique interventricular.

Cuando la conducción de la aurícula hacia el ventrículo es lenta, pero no está completamente interrumpida se produce un **bloqueo cardiaco incompleto**. En el denominado **bloqueo cardiaco de primer grado**, todos los impulsos auriculares llegan a los ventrículos, pero el intervalo PR es demasiado largo. En el **bloqueo cardiaco de segundo grado**, no todos los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos. Por ejemplo, quizás haya un latido ventricular después de cada segundo o tercer latido auricular (bloqueo 2:1, bloqueo 3:1, etc.). En otra modalidad de bloqueo cardiaco incompleto, hay secuencias repetidas de latidos en las que el intervalo PR se prolonga de manera progresiva hasta que se pierde un latido ventricular (**fenómeno de Wenckebach**). El intervalo PR del ciclo cardiaco que sigue a cada latido perdido casi siempre es normal o sólo un poco prolongado (fig. 29-11).

A veces, una rama del haz de His se interrumpe, lo cual produce **bloqueo de rama derecha** o **izquierda**. En el bloqueo de rama, la excitación pasa por el haz del lado intacto y después regresa por el músculo para activar al ventrículo del lado bloqueado. Por tanto, la frecuencia ventricular es normal, pero los complejos QRS se prolongan y deforman (fig. 29-11). El bloqueo también puede ocurrir en el fascículo anterior o posterior de la rama izquierda, lo que origina el llamado **hemibloqueo** o **bloqueo fascicular**. El hemibloqueo anterior izquierdo genera desviación anómala del eje a la izquierda en el electrocardiograma, mientras el hemibloqueo posterior izquierdo produce desviación del eje a la derecha. No es infrecuente encontrar combinaciones de bloqueos fasciculares y de ramas (**bloqueo bifascicular** o **bloqueo trifascicular**). El HBE permite el análisis detallado del sitio del bloqueo en el que existe un defecto en el sistema de conducción.

FOCOS ECTÓPICOS DE EXCITACIÓN

En estados normales, las células miocárdicas no emiten descargas espontáneas y la probabilidad de descarga espontánea del haz de His y el sistema de Purkinje es baja porque la descarga del marcapasos del nódulo sinoauricular es más rápida en comparación con su velocidad de descarga espontánea. Sin embargo, en condiciones anómalas, las fibras de His-Purkinje del miocardio pueden emitir descargas espontáneas. En estas situaciones, se dice que el **automatismo del corazón está aumentado**. Si un **foco ectópico** irritable descarga una vez, el resultado es un latido que ocurre antes de lo esperado e interrumpe de forma transitoria el ritmo cardiaco (**extrasístole** o **latido prematuro** auricular, nodal, ventricular). Cuando el foco descarga varias veces a una frecuencia más alta que la del nódulo sinoauricular, aparece taquicardia regular (**taquicardia paroxística** auricular, ventricular o nodal, o **aleteo auricular**).

REENTRADA

Una causa más frecuente de las arritmias paroxísticas es una alteración en la conducción que permite la propagación continua de una onda de excitación dentro de un circuito cerrado (**movimiento en círculo**). Por ejemplo, si hay un bloqueo transitorio en uno de los lados de una porción del sistema de conducción, el impulso puede ir por el otro lado. Si el bloqueo desaparece luego, el impulso puede conducirse en sentido retrógrado en el lado que estaba bloqueado de regreso al origen para luego descender de nuevo, lo cual establece un movimiento en círculo. En la figura 29-12 se muestra un ejemplo de esto en un anillo de tejido. Si la reentrada es en el nódulo auriculoventricular, la actividad reentrante despolariza la aurícula y el latido auricular resultante se denomina latido en eco. Además, la actividad de reentrada en el nódulo se propaga de nuevo por el ventrículo, lo cual genera taquicardia nodal paroxística. Asimismo, quizá se establezcan movimientos en círculo en las fibras musculares auriculares o ventriculares. En personas con un haz adicional anómalo de tejido conductor que conecta las aurículas con los ventrículos (haz de Kent), la actividad en círculo puede pasar en un sentido por el nódulo auriculoventricular y en el sentido contrario por el haz, lo cual afecta tanto aurículas como ventrículos.

ARRITMIAS AURICULARES

La excitación que se propaga desde un foco de descarga independiente en las aurículas, estimula al nódulo auriculoventricular de manera prematura y el impulso se conduce a los ventrículos. Las ondas P de las extrasístoles auriculares son anómalas, pero las configuraciones de QRST casi siempre son normales (fig. 29-13). La excitación puede despolarizar el nódulo sinoauricular, el cual debe repolarizarse y despolarizarse luego hasta el nivel de activación antes de poder iniciar el siguiente latido normal. Por consiguiente, hay una pausa entre la extrasístole y el siguiente latido normal, el cual casi siempre es de la misma longitud en comparación con el intervalo entre los latidos normales previos a la extrasístole, y el ritmo se "reajusta" (véase más adelante).

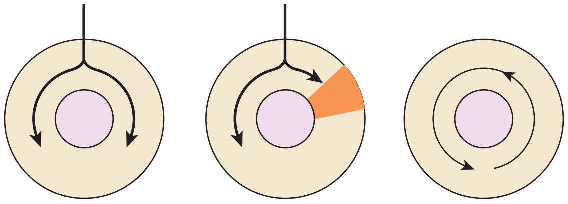
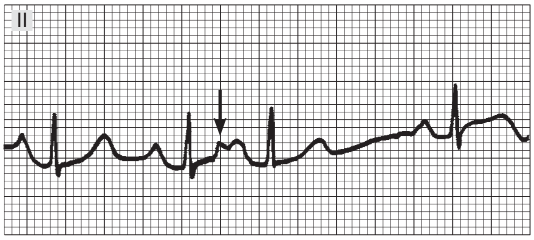
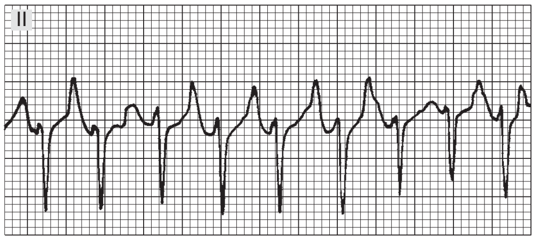


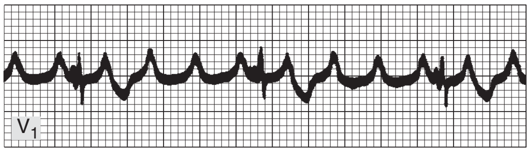
FIGURA 29-12 Despolarización de un anillo de tejido cardiaco. En estados normales, el impulso se propaga en ambas direcciones del anillo (***izquierda***) y el tejido inmediato detrás de cada rama del impulso se vuelve refractario. Cuando hay un bloqueo en uno de los lados (***centro***), el impulso del otro lado recorre el anillo y si el bloqueo transitorio ya se desvaneció (***derecha***), el impulso pasa por esta área y continúa su avance por el círculo en forma indefinida (movimiento en ruedo).



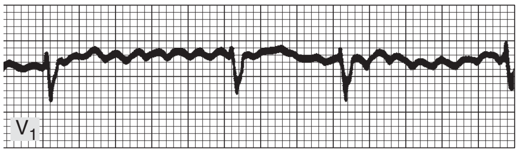
Extrasístole auricular



Taquicardia auricular



Aleteo auricular



Fibrilación auricular

FIGURA 29-13 Arritmias auriculares. La ilustración muestra un latido auricular prematuro con la onda P superpuesta sobre la onda T del latido precedente (*flecha*); taquicardia auricular; aleteo auricular con bloqueo auriculoventricular 4:1, y fibrilación auricular con frecuencia ventricular totalmente irregular. Se señalan para cada trazo las derivaciones utilizadas para captar la actividad eléctrica. (Trazos reproducidos con autorización de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

La taquicardia auricular ocurre cuando un foco auricular descarga de modo regular o cuando hay actividad de reentrada que produce frecuencias auriculares de hasta 220 por minuto. A veces, sobre todo en pacientes digitalizados, existe cierto grado de bloqueo auriculoventricular relacionado con la taquicardia (**taquicardia auricular paroxística con bloqueo**).

En el aleteo auricular, la frecuencia es de 200 a 350 por minuto (fig. 29-13). En la forma más frecuente de esta arritmia, hay un movimiento en círculo grande en sentido contrario a las manecillas del reloj en la aurícula derecha. Esto produce un patrón característico en "dientes de sierra" de las ondas de aleteo debido a las contracciones auriculares. Éste casi siempre se acompaña de un bloqueo auriculoventricular con patrón 2:1 o más alto, ya que en los adultos el nódulo auriculoventricular no puede conducir más de 230 impulsos por minuto.

En la **fibrilación auricular**, las aurículas laten con mucha rapidez (300 a 500/min) en una forma completamente irregular y desorganizada. Como el nódulo auriculoventricular descarga a intervalos irregulares, los ventrículos laten a un ritmo irregular, casi siempre entre 80 y 160/min (fig. 29-13). El trastorno puede ser paroxístico o crónico y, en algunos casos, parece haber una predisposición genética. La causa de la fibrilación auricular todavía es tema de debate, pero en la mayoría de los casos parece que hay múltiples ondas de excitación reentrantes, las cuales circulan al mismo tiempo en ambas aurículas. Sin embargo, algunos de los casos de fibrilación auricular paroxística parecen causados por descarga de uno o más focos ectópicos. Muchos de estos focos parecen localizarse en las venas pulmonares, a una distancia aproximada de 4 cm del corazón. Las fibras musculares auriculares se extienden a lo largo de las venas pulmonares y son el origen de estas descargas.

CONSECUENCIAS DE LAS ARRITMIAS AURICULARES

La mayoría de los seres humanos presenta extrasístoles auriculares ocasionales y éstas no tienen importancia patológica. En la taquicardia auricular paroxística y el aleteo, la frecuencia ventricular puede ser tan alta que la diástole sea demasiado corta para el llenado adecuado de los ventrículos con sangre entre las contracciones. Por consiguiente, el gasto cardiaco disminuye y aparecen entonces síntomas de insuficiencia cardiaca. Asimismo, esta última tal vez complique la fibrilación auricular cuando la frecuencia ventricular es elevada. La acetilcolina liberada en las terminaciones vagales disminuye la conducción del miocardio auricular y el nódulo auriculoventricular. Ésta es la razón por la cual al estimular la descarga vagal refleja mediante la presión sobre el globo ocular (**reflejo oculocardiaco**) o el masaje sobre el seno carotídeo, a menudo convierte la taquicardia, y a veces el aleteo auricular, en ritmo sinusal normal. Una alternativa es que la estimulación vagal aumente el grado de bloqueo auriculoventricular, lo cual reduce de manera súbita la frecuencia ventricular. La digital deprime la conducción auriculoventricular y se usa para disminuir la frecuencia ventricular rápida en la fibrilación auricular.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Por lo general, los latidos prematuros originados en un foco ventricular ectópico tienen complejos QRS prolongados de forma anormal (fig. 29-14) por la diseminación lenta del impulso del foco a través del músculo ventricular y al resto del ventrículo. Tales latidos casi siempre son incapaces de excitar al haz de His, por lo cual no ocurre la conducción retrógrada a las aurículas. Mientras tanto, el siguiente impulso nodal sinoauricular exitoso despolariza las aurículas. Por lo general, la onda P está oculta en el complejo QRS de la extrasístole. Si el impulso normal llega a los ventrículos, éstos aún siguen en el periodo refractario después de la despolarización del foco ectópico.

Sin embargo, el segundo impulso exitoso del nódulo sinoauricular origina un latido normal. Por tanto, los latidos ventriculares prematuros van seguidos de una **pausa compensadora**, la cual a menudo es más larga en comparación con la pausa subsiguiente a una extrasístole auricular. Además, los latidos ventriculares prematuros no interrumpen la descarga regular del nódulo sinoauricular, mientras los latidos auriculares prematuros a menudo interrumpen y “reajustan” el ritmo normal.

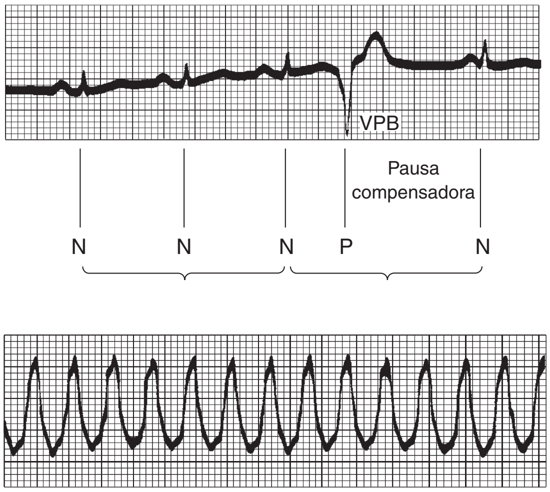


FIGURA 29-14 **Arriba:** latidos ventriculares prematuros (VPB). Las líneas bajo los trazos ilustran la pausa compensadora y muestran que la duración del latido prematuro más el latido precedente normal es igual a la duración de dos latidos normales. **Abajo:** taquicardia ventricular.

Los latidos prematuros auriculares y ventriculares no son lo bastante fuertes para producir pulso en la muñeca si surgen en la parte temprana de la diástole, cuando los ventrículos no han tenido tiempo de llenarse con sangre y la musculatura ventricular aún se halla en su periodo refractario relativo. Es probable que las válvulas aórtica y pulmonar no abran, en cuyo caso tampoco existe un segundo ruido cardiaco.

La **taquicardia ventricular paroxística** (fig. 29-14) es en efecto una serie de despolarizaciones ventriculares regulares rápidas, las cuales suelen deberse al movimiento en círculo que afecta los ventrículos.

Torsade de pointes es una forma de taquicardia ventricular, que se caracteriza por la morfología variada del QRS (fig. 29-15). La taquicardia originada arriba de los ventrículos (taquicardia supraventricular como la taquicardia nodal paroxística) puede distinguirse de la taquicardia ventricular paroxística mediante el electrograma del haz de His. En la taquicardia supraventricular, la deflexión H del haz de His está presente, pero no se encuentra en las taquicardias ventriculares. Los latidos ventriculares prematuros son frecuentes y, en ausencia de cardiopatía isquémica, por lo regular son benignos. La taquicardia ventricular es más grave porque disminuye el gasto cardiaco, y la fibrilación ventricular es una complicación ocasional de la taquicardia ventricular.

En la **fibrilación ventricular** (fig. 29-15), las fibras musculares ventriculares se contraen de modo irregular e ineficaz por la descarga muy rápida de múltiples focos ectópicos ventriculares o por un movimiento en círculo.

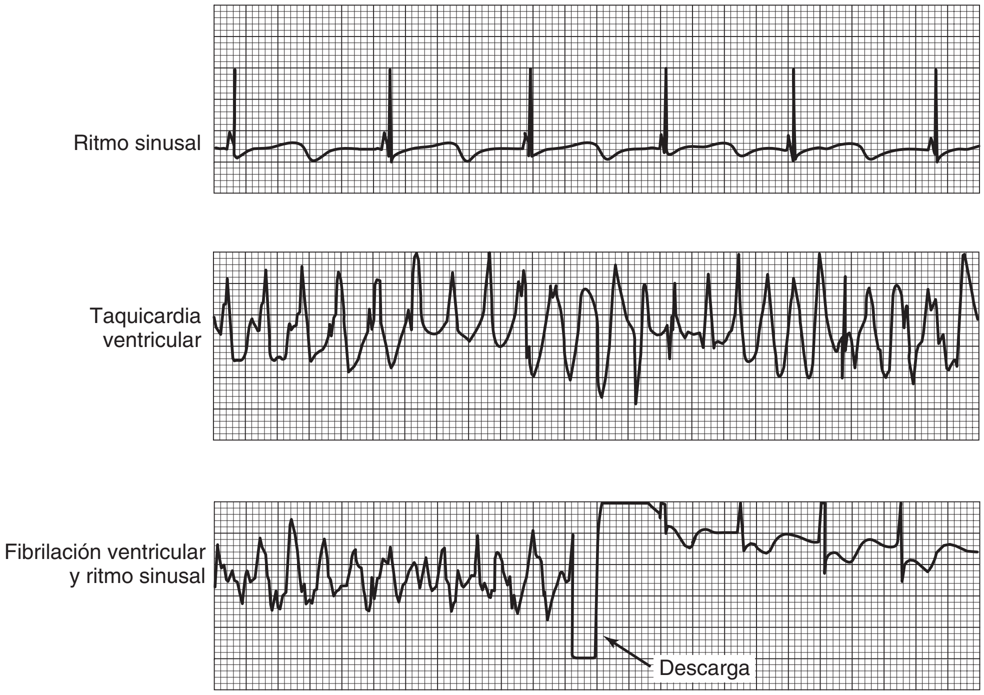


FIGURA 29-15 Registro obtenido de un cardioversor-desfibrilador implantado en un niño de 12 años de edad con síndrome congénito de QT largo, quien se colapsó mientras respondía una pregunta en la escuela. Arriba: ritmo sinusal normal con intervalo QT largo. **Intermedio:** taquicardia helicoidal. **Abajo:** fibrilación ventricular con descarga del desfibrilador, según la programación 7.5 s después del inicio de la taquicardia ventricular; esto convirtió el corazón al ritmo sinusal normal. El niño recuperó la conciencia en 2 min y no presentó secuelas neurológicas. (Con autorización a partir de Moss AJ, Daubert JP. Images in clinical medicine. Internal ventricular fibrillation. N Engl J Med 2000;342:398.)

Los ventrículos en fibrilación, como las aurículas fibrilantes, se ven como una "bolsa de gusanos" temblorosa. La fibrilación ventricular quizá sea resultado de un choque eléctrico o una extrasístole durante un intervalo crítico, el **periodo vulnerable.** Este último coincide en el tiempo con la porción media de la onda T; o sea, ocurre en un momento en el cual parte del miocardio ventricular está despolarizado, otra parte se halla repolarizada de manera incompleta y otra más está repolarizada del todo. Estas son circunstancias excelentes para establecer la reentrada y un movimiento en círculo. Los ventrículos en fibrilación no bombean sangre de manera eficaz y la circulación sanguínea se detiene. Por consiguiente, si no se aplica tratamiento de urgencia rápidamente, la fibrilación ventricular que dura más de unos cuantos minutos es fatal. La causa más frecuente de muerte súbita en pacientes con infartos al miocardio es la fibrilación ventricular.

SÍNDROME DEL SEGMENTO QT LARGO

Una indicación de vulnerabilidad del corazón durante la repolarización es el hecho de que en sujetos en quienes el intervalo QT se prolonga, la repolarización cardiaca es irregular y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita. El síndrome tal vez sea resultado de varios fármacos distintos, alteraciones electrolíticas e isquemia miocárdica. Asimismo, también puede ser congénito. Existen informes de que mutaciones de ocho genes distintos causan el síndrome. Seis originan decremento en la función de varios conductos de potasio por trastornos en su estructura; uno inhibe un conducto de potasio al disminuir la cantidad de la isoforma anquirina que lo une con el citoesqueleto, y otro aumenta la función del conducto cardiaco de sodio. El síndrome de QT largo se expone en el Recuadro clínico 5-5.

CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR ACELERADA

Un trastorno interesante hallado en individuos por lo demás normales que son proclives a los episodios de arritmia auricular paroxística, es la **conducción auriculoventricular acelerada** (**síndrome de Wolff-Parkinson-White**). Lo normal es que la única vía de conducción entre las aurículas y los ventrículos sea el nódulo auriculoventricular.

Aquellas personas con dicho síndrome presentan una conexión muscular anormal o de tejido nodal adicional (**haz de Kent**) entre las aurículas y los ventrículos. Esto torna la conducción más rápida en comparación con el nódulo auriculoventricular de conducción lenta y un ventrículo se excita de manera prematura. Las manifestaciones de esta activación se fusionan con el complejo QRS normal, lo cual da lugar a un intervalo PR corto y una desviación QRS prolongada con imperfección en el ascenso (fig. 29-16) e intervalo normal entre el inicio de la onda P y el final del complejo QRS ("intervalo PJ"). La taquicardia auricular paroxística observada en este síndrome a menudo sigue a un latido auricular prematuro. Tal latido se conduce de manera normal por el nódulo auriculoventricular, pero se propaga al extremo ventricular del haz alterado y el impulso se transmite de regreso a la aurícula. Así se establece un movimiento en círculo. Con menor frecuencia, un latido auricular prematuro

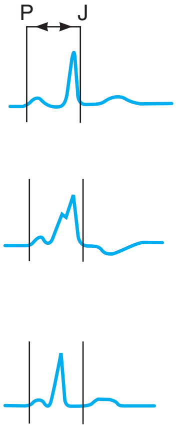


FIGURA 29-16 **Conducción auriculoventricular acelerada. Arriba:** latido sinusal normal. **Intermedio:** intervalo PR corto; complejo QRS amplio irregular; intervalo PJ normal (síndrome de Wolff-Parkinson-White). **Abajo:** intervalo PR corto, complejo QRS normal (síndrome de Lown-Ganong-Levine). (Con autorización a partir de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

encuentra al nódulo auriculoventricular en periodo refractario, pero llega a los ventrículos a través del haz de Kent, lo cual establece un movimiento en círculo en el que el impulso pasa de los ventrículos a las aurículas por el nódulo auriculoventricular.

En algunos casos, el síndrome de Wolff-Parkinson-White es familiar. En dos familias afectadas, se encontró una mutación en un gen que codifica la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP). Se supone que esta cinasa participa normalmente en la supresión de vías auriculoventriculares anómalas durante el desarrollo fetal.

Los episodios de taquicardia supraventricular paroxística, casi siempre taquicardia nodal, se detectan en personas con intervalos PR cortos y complejos QRS normales (**síndrome de Low-Ganong-Levine**). En este trastorno, se supone que la despolarización pasa de las aurículas a los ventrículos por un haz anómalo que evita el paso por el nódulo auriculoventricular, pero entra en el sistema de conducción intraventricular en un punto distal al nódulo.

TRATAMIENTOS DE ARRITMIAS

Muchos fármacos utilizados en el tratamiento de las arritmias disminuyen la conducción tanto en el sistema de conducción como en el miocardio; ello deprime la actividad ectópica y aminora la diferencia entre la vía normal y la de reentrada, para que no se produzca esta última. Los fármacos que actúan en los conductos de sodio (como la quinidina) lentifican la I_{Na} y prolongan el periodo refractario (como quinidina, disopiramida), inhiben la I_{Na} con prolongación mínima del periodo refractario (como fecainida, propafenona) o acortan dicho periodo en células despolarizadas (como lidocaína y mexiletina). Los medicamentos que actúan en los conductos de potasio prolongan el periodo refractario (como la amiodarona, el sotalol y la dofetilida). Los que bloquean los conductos de calcio de tipo L lentifican el marcapasos SA y la conducción AV (como nifedipino, verapamilo o diltiazem). Por último están los medicamentos que bloquean los receptores β-adrenérgicos y con ello aminoran la activación de la I_{Cal} (p. ej., propranolol, metoprolol). Como dato interesante, se ha podido dilucidar que en algunos pacientes cualesquiera de los fármacos mencionados puede ser **proarrítmico** y no antiarrítmico, esto es, originan arritmia de diverso tipo. Por tal razón, asume importancia máxima la vigilancia cuidadosa y recurrir a otros procedimientos cuando se utilizan los antiarrítmicos.

Un tratamiento alternativo sería la ablación de las vías de reentrada por medio de un catéter de radiofrecuencia. Hoy es posible insertar catéteres con electrodos en la punta hasta las cavidades cardiacas y sus alrededores, y usarlos para mapear la ubicación exacta de un foco ectópico o haz accesorio que produzca la reentrada y la taquicardia supraventricular. Luego, la vía puede eliminarse con corriente de radiofrecuencia, con la punta del catéter colocada cerca del haz o el foco. En manos expertas, esta modalidad terapéutica quizá sea muy eficaz y se relaciona con pocas complicaciones. Es muy útil en trastornos generadores de taquicardias supraventriculares, incluido el síndrome de Wolff-Parkinson-White y el aleteo auricular. También se ha usado con éxito para eliminar focos en las venas pulmonares que causan fibrilación auricular paroxística.

DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN OTRAS ENFERMEDADES CARDIACAS Y SISTÉMICAS

INFARTO AL MIOCARDIO

Cuando se interrumpe el aporte sanguíneo en una región del miocardio, se observan cambios profundos en el mismo, los cuales conducen a daño irreversible y muerte de las células musculares. El electrocardiograma es muy útil para diagnosticar la isquemia y localizar áreas de infarto. Los fenómenos eléctricos subyacentes y los cambios electrocardiográficos resultantes son complejos y aquí sólo se presenta una revisión breve.

Las tres principales alteraciones que producen los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se resumen en el cuadro 29-3. El primer cambio, repolarización demasiado rápida después de la descarga de las fibras musculares infartadas como resultado de la abertura acelerada de los conductos de potasio, aparece segundos

CUADRO 29-3 **Resumen de las tres principales anomalías en la polarización de la membrana relacionada con infarto agudo al miocardio**

Alteración en las células infartadas	Flujo de corriente	Cambio electrocardiográfico resultante en las derivaciones sobre el infarto
Repolarización rápida	Fuera del infarto	Elevación de segmento ST
Descenso del potencial de membrana en reposo	Hacia el infarto	Depresión de segmento TQ (manifestado por elevación de segmento ST)
Despolarización tardía	Fuera del infarto	Elevación del segmento ST

después de la oclusión de una arteria coronaria en animales de experimentación. Ésta dura unos cuantos minutos, pero antes de concluir, el potencial de membrana en reposo de las fibras infartadas disminuye por la pérdida de potasio intracelular. A partir de unos 30 min más tarde, las fibras infartadas también empiezan a despolarizarse con más lentitud en comparación con las fibras normales circundantes.

Estos tres cambios inducen un flujo de corriente, mismo que origina elevación del segmento ST en las derivaciones electrocardiográficas registradas con electrodos en el área infartada (fig. 29-17). A causa de la repolarización rápida en la zona de infarto, el potencial de membrana del área es mayor si se compara con la zona normal durante la última parte de la repolarización, lo cual torna negativa a la región normal con respecto a la infartada. Por tanto, fuera de las

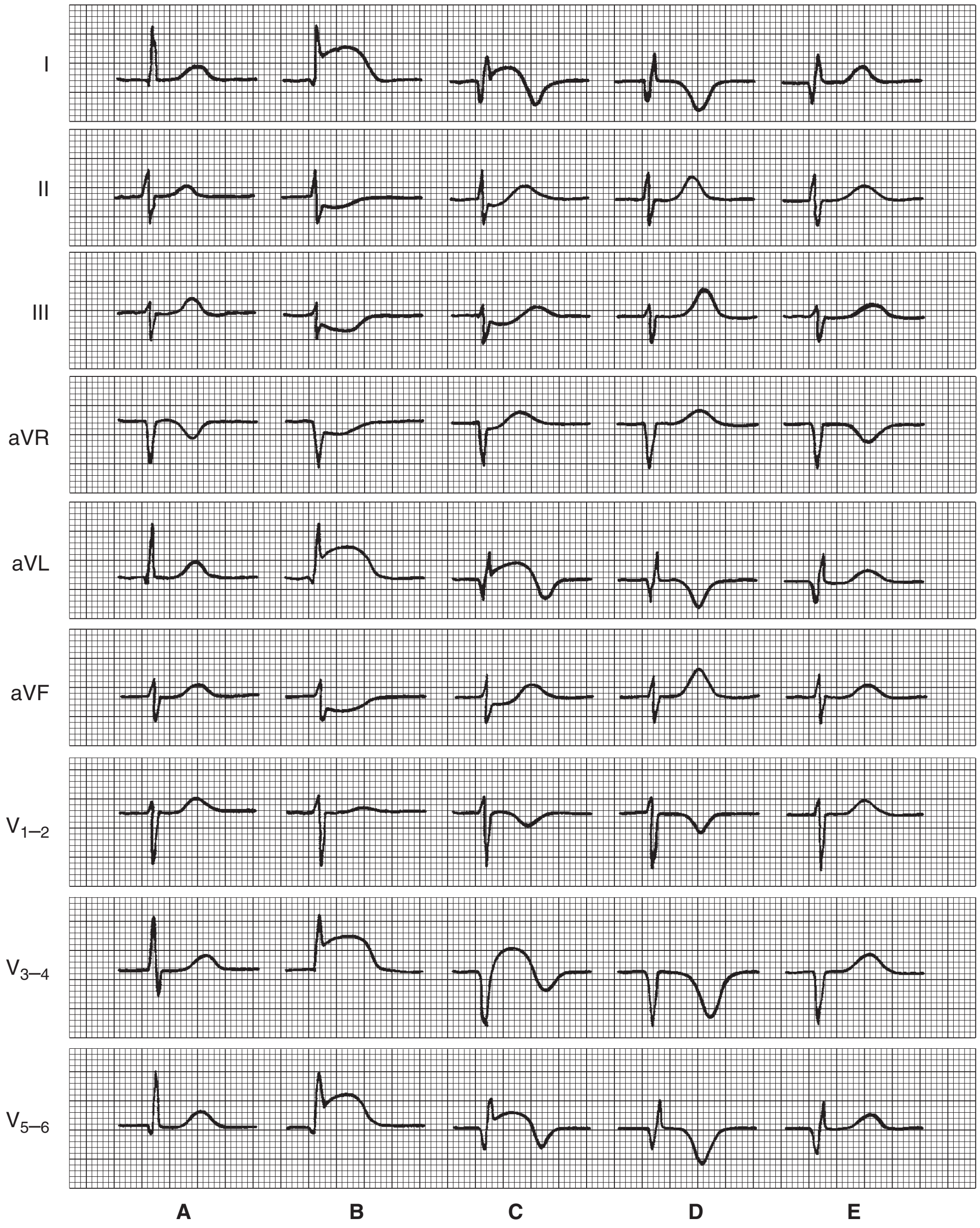
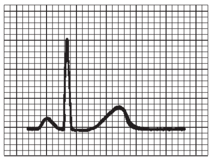
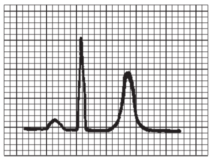


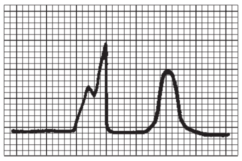
FIGURA 29-17 Ilustración diagramática de patrones electrocardiográficos en serie en un infarto anterior. A) Trazo normal. **B)** Patrón muy temprano (horas después del infarto); elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V_{3-6}; depresión recíproca en II, III y aVF. **C)** Patrón tardío (muchas horas a unos cuantos días): aparecieron ondas Q en las derivaciones I, aVL y V_{5-6}. Hay complejos QS en V_{3-4}. Esto indica que el infarto transmural principal es subyacente al área registrada en V_{3-4}; los cambios en el segmento ST persisten, pero son menores, y las ondas T empiezan a invertirse en las derivaciones en las que hay elevación del segmento ST. **D)** Patrón tardío establecido (muchos días a semanas); persisten las ondas Q y los complejos QS, los segmentos ST son isoeléctricos y las ondas T son simétricas, con inversión profunda en las derivaciones que tenían elevación de ST y altas en las derivaciones con depresión de ST. Tal vez este patrón persista el resto de la vida del paciente. **E)** Patrón muy tardío, puede aparecer muchos meses o años ulteriores al infarto. Persisten las ondas Q y los complejos QS anómalos. Las ondas T regresaron de manera gradual a la normalidad. (Con autorización de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)



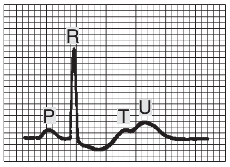
Trazo normal (K^+ plasmático 4-5.5 meq/L). Intervalo PR = 0.16 s; intervalo QRS = 0.06 s; intervalo QT = 0.4 s (normal para una frecuencia cardiaca supuesta de 60).



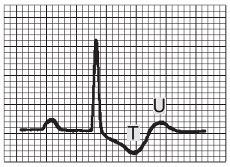
Hiperpotasemia (K^+ plasmático ± 7 meq/L). Los intervalos PR y QRS se hallan en límites normales. Se observan ondas T muy altas, delgadas y puntiagudas.



Hiperpotasemia (K^+ plasmático ± 8.5 meq/L). No hay evidencia de actividad auricular; el complejo QRS es ancho e imperfecto, el intervalo QRS se ensanchó a 0.2 s. Las ondasT permanecen altas y delgadas. La elevación adicional del K^+ plasmático podría causar taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.



Hipopotasemia (K^+ plasmático ± 3.5 meq/L). Intervalo PR = 0.2 s; intervalo QRS = 0.06 s; depresión del segmento ST. Ahora hay una onda U prominente justo después de T. El intervalo QT real permanece en 0.4 s. Si la onda U se considera equivocadamente como parte de T, se mediría un intervalo QT prolongado falso de 0.6 s.



Hipopotasemia (K^+ plasmático ± 2.5 meq/L). El intervalo PR se prolonga a 0.32 s; el segmento ST se deprime; la onda T se invierte; se observa una onda U prominente. El intervalo QT verdadero permanece normal.

FIGURA 29-18 **Correlación del valor plasmático de potasio y el electrocardiograma (ECG), si se asume que la concentración plasmática de calcio es normal.** Los complejos mostrados son de las derivaciones epicárdicas ventriculares izquierdas. (Con autorización a partir de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

células la corriente fluye del infarto al tejido normal (ya que por convención, el flujo de corriente va de positivo a negativo). Esta corriente se dirige hacia los electrodos sobre el área lesionada; ello aumenta la positividad entre las ondas S y T del electrocardiograma. De igual manera, la despolarización tardía de las células infartadas hace que el área infartada sea positiva con respecto al tejido sano (cuadro 29-3) durante la primera parte de la repolarización y el resultado también es elevación del segmento ST. El cambio restante, el declive en el potencial de membrana en reposo durante la diástole, origina un flujo de corriente hacia el infarto en el curso de la diástole ventricular. El resultado de este flujo de corriente es una depresión del segmento TQ del electrocardiograma. Sin embargo, la disposición electrónica en los electrocardiógrafos es tal que la depresión del segmento TQ se registra como elevación del segmento ST. Por tanto, la marca distintiva del infarto agudo de miocardio es la elevación del segmento ST en las derivaciones sobre el área de lesión (fig. 29-17). Las derivaciones del lado contrario del corazón muestran depresión del segmento ST.

Luego de algunos días o semanas, las alteraciones en el segmento ST desaparecen. El músculo muerto y el tejido cicatrizal se vuelven silenciosos, desde el punto de vista eléctrico. Por tanto, el área infartada es negativa con respecto al miocardio normal durante la sístole y no contribuye con su parte de positividad a los complejos electrocardiográficos. Las manifestaciones de su negatividad son múltiples y sutiles. Los cambios frecuentes incluyen la aparición de una onda Q en algunas de las derivaciones en las que no existía antes y un aumento del tamaño de la onda Q normal en algunas de las otras derivaciones, aunque también existen los llamados infartos sin onda Q. Estos últimos infartos tienden a ser menos graves, pero existe una elevada incidencia de repetición ulterior.

Otro dato en el infarto de la cara anterior del ventrículo izquierdo es la “falta de progresión de la onda R”; o sea, esta última no se torna cada vez más grande en las derivaciones precordiales conforme el electrodo se mueve de derecha a izquierda sobre el ventrículo izquierdo. Si hay infarto del tabique, es probable que se dañe el sistema de conducción, lo cual origina bloqueo de rama u otras presentaciones de bloqueo cardiaco.

El infarto miocárdico a menudo se complica por arritmias ventriculares graves, con la amenaza de fibrilación ventricular y muerte. En animales de experimentación y quizá también en seres humanos, las arritmias ventriculares aparecen en tres periodos. Durante los primeros 30 min de un infarto, son frecuentes las arritmias por reentrada. Luego sigue un periodo relativamente libre de arritmias, pero a partir de las 12 h ulteriores al infarto, las arritmias se presentan como resultado del aumento en el automatismo. Las arritmias surgidas tres días a varias semanas después del infarto, de nuevo se deben a reentrada. Al respecto, vale la pena señalar que los infartos que dañan las porciones epicárdicas del miocardio interrumpen las fibras nerviosas simpáticas, lo cual causa hipersensibilidad a las catecolaminas por desnervación en el área más allá del infarto. Otra posibilidad es que las lesiones endocárdcas interrumpan las fibras vagales de manera selectiva; esto deja sin oposición a la actividad simpática.

EFECTOS DE LOS CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN IÓNICA DE LA SANGRE

Cabría esperar que los cambios en las concentraciones de Na^+ y K^+ del líquido extracelular modificaran los potenciales de las fibras del miocardio, porque la actividad eléctrica del corazón depende de la distribución de ambos iones a través de las membranas de los miocitos. En clínica, el decremento de la concentración de sodio en plasma puede relacionarse con complejos electrocardiográficos de bajo voltaje, pero los cambios en la cifra plasmática de potasio producen anomalías cardiacas graves. La hiperpotasemia es un trastorno muy peligroso y potencialmente letal por sus efectos en el corazón. Conforme se incrementan los valores de potasio, el primer cambio en el electrocardiograma es la aparición de ondas T altas y puntiagudas, una manifestación de repolarización alterada (fig. 29-18). Con cifras aún más altas de potasio, hay parálisis de las aurículas y prolongación de los complejos QRS. Tal vez haya arritmias ventriculares. El potencial de membrana en reposo de las fibras musculares disminuye conforme aumenta la concentración extracelular de potasio. Al final, las fibras son imposibles de excitar y el corazón se detiene en diástole. Por el contrario, un descenso en el valor plasmático de potasio causa prolongación del intervalo PR, ondas U prominentes y, a veces, inversión tardía de la onda T en las derivaciones precordiales. Si las ondas T y U se fusionan, a menudo se prolonga el intervalo QT aparente; cuando estas mismas ondas se separan, el intervalo QT verdadero tiene duración normal. La hipopotasemia es un trastorno grave, pero no es letal en tan poco tiempo como sí ocurre en la hiperpotasemia.

Los aumentos en la concentración extracelular de calcio intensifican la contractilidad miocárdica. Cuando se infunden grandes cantidades de calcio en animales de experimentación, el corazón se relaja menos durante la diástole y al final se detiene en sístole (**rigidez por calcio**). Sin embargo, en los trastornos clínicos acompañados de hipercalcemia, el valor de calcio plasmático rara vez es lo bastante alto para afectar al corazón. La hipocalcemia causa prolongación del segmento ST y, por consiguiente, del intervalo QT, un cambio que también se produce con fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, así como en varias enfermedades del sistema nervioso central.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las contracciones cardiacas están controladas por una cascada de señalización eléctrica bien regulada originada en las células marcapasos en el nódulo sinoauricular (SA) y pasa por las vías auriculares internodales hacia el nódulo auriculoventricular (AV), el haz de His, el sistema de Purkinje y todas las regiones del ventrículo.
- La mayoría de las células cardiacas tiene un potencial de acción que incluye despolarización rápida, repolarización inicial rápida, una meseta y un proceso de repolarización lenta para regresar al potencial de reposo. Estos cambios se definen por la activación y la desactivación secuencial de los conductos de sodio, calcio y potasio.
- En comparación con los miocitos típicos, las células del marcapasos muestran una sucesión algo diferente de fenómenos. Después de la repolarización hasta el potencial de reposo, se observa una despolarización lenta que ocurre por un conducto por el cual pasan tanto iones sodio como potasio. Conforme esta corriente “divertida” (o I_h) continúa la despolarización de la célula, se activan los conductos de calcio para despolarizar rápidamente la célula. La fase de hiperpolarización de nuevo está dominada por la corriente de potasio.
- La propagación de la señal eléctrica de una célula a otra está dada a través de uniones comunicantes. La velocidad de propagación depende de las características anatómicas, pero puede alterarse (en alguna medida) por las señales nerviosas.
- El electrocardiograma (ECG) es la suma algebraica de la actividad eléctrica en el corazón. El electrocardiograma normal incluye ondas y segmentos bien definidos, incluida la onda P (despolarización auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular) y la onda T (repolarización ventricular). Es posible detectar varias arritmias en registros electrocardiográficos irregulares.
- Por la contribución del desplazamiento iónico a la contracción miocárdica, el tejido cardiaco es sensible a la composición iónica de la sangre. El caso más grave es el aumento de $[K^+]$, lo cual genera anomalías cardiacas graves, incluidas parálisis de las aurículas y arritmias ventriculares.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Qué parte del electrocardiograma (p. ej., fig. 29-5) corresponde a la repolarización ventricular?
   A) La onda P.
   B) La duración de QRS.
   C) La onda T.
   D) La onda U.
   E) El intervalo PR.
2. ¿Cuál de los siguientes tiene normalmente un “prepotencial” de despolarización lenta?
   A) Nódulo sinoauricular.
   B) Células musculares auriculares.
   C) Haz de His.
   D) Fibras de Purkinje.
   E) Células musculares ventriculares.
3. En el bloqueo cardiaco de segundo grado,
   A) la frecuencia ventricular es menor que la auricular.
   B) los complejos electrocardiográficos ventriculares se hallan distorsionados.
   C) hay alta incidencia de taquicardia ventricular.

D) el volumen por latido está disminuido.
E) el gasto cardiaco se encuentra aumentado

4. ¿Cuál de los siguientes conductos contribuye con su abertura a las corrientes que producen la fase de repolarización del potencial de acción de las fibras musculares ventriculares?
    A) Conductos de sodio.
    B) Conductos de cloruros.
    C) Conductos de calcio.
    D) Conductos de potasio.
    E) Conductos de bicarbonato.
5. En el bloqueo cardiaco completo,
    A) puede haber lipotimia porque las aurículas son incapaces de bombear sangre a los ventrículos.
    B) es frecuente la fibrilación ventricular.
    C) la frecuencia auricular es más baja que la ventricular.
    D) puede haber lipotimia por los periodos prolongados durante los cuales los ventrículos no se contraen.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Hile B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, Inc., 2001.
Jackson WF: Ion channels and vascular tone. Hypertension 2000;35:173.
Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007.
Katz, AM: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
Morady F: Radiofrequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1999;340:534.
Nabel EG: Genomic medicine: cardiovascular disease. N Engl J Med 2003;349:60.
Opie, LH: *Heart Physiology from Cell to Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
Roder DM: Drug-induced prolongation of the Q-T interval. N Engl J Med 2004;350:1013.
Rowell LB: *Human Cardiovascular Control*. Oxford University Press, 1993.
Wagner GS: *Marriott's Practical Electrocardiography*, 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

CAPÍTULO

30

El corazón como bomba

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir cómo el patrón secuencial de contracción y relajación del corazón produce un patrón normal de flujo sanguíneo.
- Comprender los cambios en la presión, el volumen y el flujo que ocurren durante el ciclo cardiaco.
- Explicar las bases del pulso arterial, los ruidos cardiacos y los soplos.
- Delinear las maneras en que el gasto cardiaco puede regularse en aumento en presencia de requerimientos fisiológicos específicos para incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, como en el ejercicio.
- Describir cómo la acción de bombeo del corazón puede afectarse en caso de enfermedades específicas.

INTRODUCCIÓN

Por supuesto que la actividad eléctrica del corazón descrita en el capítulo 29 está diseñada para servir a la actividad fisiológica principal del mismo: bombear sangre a través de los pulmones, donde puede producirse el intercambio gaseoso, y de allí al resto del cuerpo (Recuadro clínico 30-1). Esto se logra cuando el proceso ordenado de despolarización descrito en el capítulo previo inicia una onda de contracción, la cual se extiende por el miocardio. En las fibras musculares individuales, la contracción comienza justo después de la despolarización y dura hasta 50 ms después de completarse la repolarización (fig. 5-15). La sístole auricular comienza después de la onda P en el electrocardiograma (ECG); la sístole ventricular inicia casi al final de la onda R y termina justo después de la onda T. En este capítulo, se considera cómo estos cambios en la contracción, originan transformaciones secuenciales en las presiones y los flujos en las cavidades cardiacas y los vasos sanguíneos, y cómo esto impulsa la sangre del modo adecuado según las necesidades corporales de oxígeno y nutrimentos. Por otra parte, debe señalarse que el término **presión sistólica** en el sistema vascular se refiere a la presión máxima alcanzada durante la sístole, no a la presión promedio; de igual manera, la **presión diastólica** se refiere a la presión más baja durante el ciclo.

EVENTOS MECÁNICOS DEL CICLO CARDIACO

EVENTOS AL FINAL DE LA DIÁSTOLE

Hacia el final de la diástole, las válvulas mitral (bicúspide) y tricúspide, que se encuentran entre las aurículas y los ventrículos (válvulas auriculoventriculares [AV]), se abren, y las válvulas aórtica y pulmonar se cierran. La sangre fluye hacia el corazón durante toda la diástole y llena tanto las aurículas como los ventrículos. El ritmo de llenado disminuye conforme los ventrículos se distienden; en especial cuando la frecuencia cardiaca es baja, las cúspides de las válvulas auriculoventriculares se mueven a la posición cerrada (fig. 30-1). La presión de los ventrículos permanece baja. Cerca de 70% del llenado ventricular ocurre de forma pasiva durante la diástole.

SÍSTOLE AURICULAR

La contracción de las aurículas impulsa sangre adicional hacia los ventrículos. La contracción del músculo auricular estrecha los orificios de las venas cava superior e inferior y de las venas pulmonares, y la inercia de la sangre que se desplaza hacia el corazón tiende a

RECUADRO CLÍNICO 30-1

Insuficiencia cardiaca

Esta insuficiencia ocurre cuando el corazón es incapaz de expulsar una cantidad de sangre adecuada para las necesidades de los tejidos. Ésta puede ser aguda y relacionarse con muerte súbita, o ser crónica. La insuficiencia puede afectar en forma primaria el ventrículo derecho (cardiopatía pulmonar), pero es mucho más frecuente que afecte al ventrículo izquierdo, más grande y grueso, o a ambos ventrículos. Asimismo, la insuficiencia cardiaca puede ser sistólica o diastólica. En la **insuficiencia sistólica**, se reduce el volumen por latido porque la contracción ventricular es débil. Esto origina aumento en el volumen ventricular al final de la sístole, por lo cual la **fracción de expulsión** cae de 65% hasta valores de 20%. La respuesta inicial a la insuficiencia es la activación de los genes que inducen hipertrofia de los miocitos cardiacos con engrosamiento de la pared ventricular (**remodelación cardiaca**). El llenado incompleto del sistema arterial induce un aumento en la descarga del sistema nervioso simpático, con incremento en la secreción de renina y aldosterona; por ello, se retienen sodio y agua. Al principio, estas respuestas son compensadoras, pero al final la insuficiencia se agrava y los ventrículos se dilatan.

En la **insuficiencia diastólica**, la fracción de expulsión se mantiene al principio, pero la elasticidad del miocardio se reduce; por esto disminuye también el llenado durante la diástole. Ello hace que el volumen por latido sea insuficiente e induce la misma remodelación cardiaca, así como la retención de sodio y agua que surge en la insuficiencia sistólica. Ha de señalarse que en la insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco deficiente puede ser relativo, más que absoluto. Cuando hay una fístula venosa anterior grande, en la tirotoxicosis y en la deficiencia de tiamina, el gasto cardiaco se eleva en términos absolutos, pero aún es insuficiente para satisfacer las necesidades de los tejidos (**insuficiencia de gasto alto**).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva se enfoca en mejorar la contractilidad cardiaca, aliviar los síntomas y reducir la carga del corazón. Hoy en día, el tratamiento más eficaz de uso general es impedir la síntesis de angiotensina II mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). También es valioso el bloqueo de los efectos de la angiotensina en los receptores AT_1 con antagonistas no peptídicos. El bloqueo de la síntesis de angiotensina II o de sus efectos reduce la concentración de aldosterona circulante y la presión sanguínea, lo cual disminuye la poscarga contra la cual bombea el corazón. Los efectos de la aldosterona pueden reducirse más con la administración de bloqueadores del receptor para aldosterona. El decremento del tono venoso con nitratos o hidralazina aumenta la capacidad venosa, por lo cual disminuye la cantidad de sangre que regresa al corazón y se reduce la precarga. Los diuréticos disminuyen la sobrecarga de líquido. Está demostrado que los fármacos bloqueadores de los receptores adrenérgicos β reducen la mortalidad y la morbilidad. En forma clásica se han utilizado los derivados digitálicos como la digoxina para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva porque incrementan las reservas de calcio intracelular y con ello ejercen un efecto inotrópico positivo, aunque ahora ocupan un lugar secundario para tratar la disfunción sistólica y lentificar la frecuencia ventricular en aquellos individuos con fibrilación auricular.

mantener la sangre en él. Sin embargo, a pesar de estas influencias inhibidoras, existe algún reflujo de sangre hacia las venas.

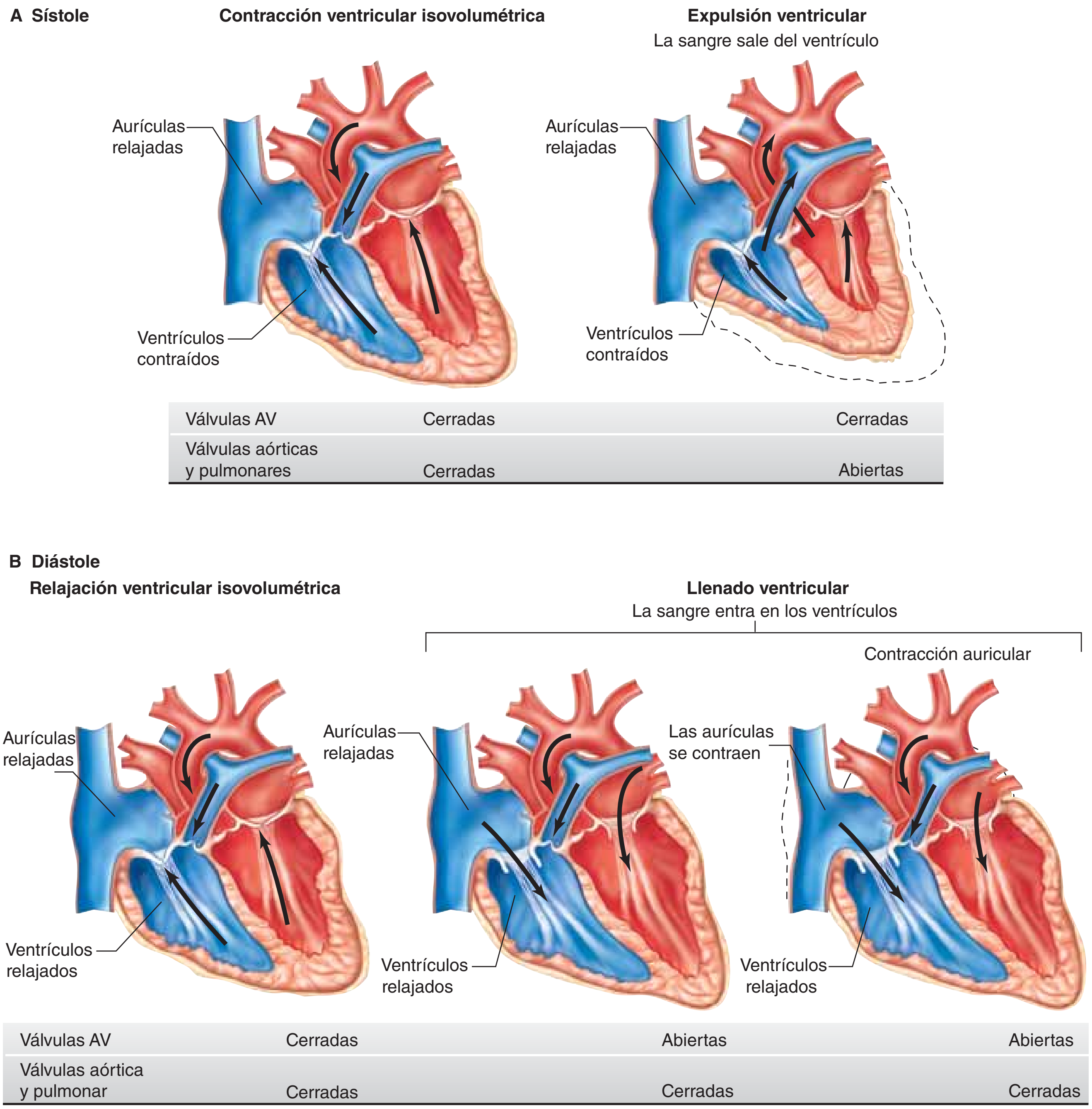
SÍSTOLE VENTRICULAR

Al principio de la sístole ventricular, las válvulas auriculoventriculares se cierran. Al principio el músculo ventricular se acorta relativamente poco, sin embargo la presión intraventricular se eleva mucho conforme el miocardio oprime la sangre que está dentro del ventrículo (fig. 30-2). Este periodo de **contracción ventricular isovolumétrica** (**isométrica**) dura cerca de 0.05 s, hasta que la presión de los ventrículos izquierdo y derecho rebasa las presiones de la aorta (80 mmHg, 10.6 kPa) y de la arteria pulmonar (10 mmHg), con lo cual las válvulas aórtica y pulmonar se abren. Durante la contracción isovolumétrica, las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas; esto origina un incremento pequeño, pero agudo, de la presión auricular (fig. 30-3).

Cuando las válvulas aórtica y pulmonar se abren, inicia la fase de **expulsión ventricular**. Ésta es rápida al principio y se torna más lenta conforme va progresando la sístole. La presión intraventricular aumenta al máximo y luego se reduce un poco antes del final de la sístole ventricular. Las presiones máximas ventriculares son 120 mmHg en el ventrículo izquierdo y 25 mmHg en el derecho. Al final de la sístole, la presión aórtica en realidad rebasa la del ventrículo izquierdo, pero por un corto periodo, el momento (*momentum*) conserva el movimiento de avance de la sangre. La contracción del músculo ventricular tira de las válvulas auriculoventriculares hacia abajo y la presión auricular desciende. La cantidad de sangre expulsada por cada ventrículo por latido en reposo es de 70 a 90 ml. El **volumen ventricular al final de la diástole** es cercano a 130 ml. Por tanto, casi 50 ml de sangre permanecen en cada ventrículo al final de la sístole (**volumen ventricular al final de la sístole**) y la **fracción de expulsión**, el porcentaje del volumen ventricular al final de la diástole que se expulsa con cada latido, es cercano a 65%. La fracción de expulsión constituye un índice valioso de la función ventricular. Éste puede medirse con la inyección de eritrocitos marcados con radionúclido, luego se obtienen imágenes de la acumulación de sangre en el corazón al final de la diástole y al final de la sístole (angiografía de equilibrio con radionúclido) o por tomografía computarizada.

DIÁSTOLE TEMPRANA

Una vez que el músculo ventricular se contrae por completo, las presiones ventriculares que iban en descenso, caen con más rapidez.


A Sístole
Contracción ventricular isovolumétrica
Expulsión ventricular
La sangre sale del ventrículo
Aurículas relajadas
Ventrículos contraídos
Aurículas relajadas
Ventrículos contraídos
B Diástole
Relajación ventricular isovolumétrica
Llenado ventricular
La sangre entra en los ventrículos
Contracción auricular
Aurículas relajadas
Ventrículos relajados
Aurículas relajadas
Ventrículos relajados
Las aurículas se contraen
Ventrículos relajados

Válvulas AV	Cerradas	Cerradas
Válvulas aórticas y pulmonares	Cerradas	Abiertas

Válvulas AV	Cerradas	Abiertas	Abiertas
Válvulas aórtica y pulmonar	Cerradas	Cerradas	Cerradas

FIGURA 30-1 **Divisiones del ciclo cardiaco: A, sístole y B, diástole.** Las fases del ciclo son idénticas en ambas mitades del corazón. La dirección en la que la diferencia de presión favorece el flujo se indica con la flecha. Sin embargo, nótese que el flujo en realidad no se produce si una válvula lo impide. AV, auriculoventriculares.

Éste es el periodo de **protodiástole**, el cual dura unos 0.04 s y termina cuando se rebasa el momento (*momentum*) de la sangre expulsada; entonces, se cierran las válvulas aórtica y pulmonar, lo cual origina vibraciones transitorias en la sangre y las paredes de los vasos sanguíneos. Después del cierre valvular, la presión sigue en descenso rápido durante el periodo de **relajación ventricular isovolumétrica**. La relajación isovolumétrica termina cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión auricular y las válvulas auriculoventriculares se abren, lo cual permite que los ventrículos se llenen. El llenado es rápido al principio, luego se hace lento conforme se aproxima la siguiente sístole ventricular. La presión auricular continúa en aumento después del final de la sístole ventricular hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren, luego cae y se eleva despacio otra vez hasta la siguiente sístole auricular.

SINCRONIZACIÓN

Aunque los fenómenos de ambos lados del corazón son similares, son un poco asincrónicos. La sístole auricular derecha precede a la sístole auricular izquierda y la contracción del ventrículo derecho inicia des-

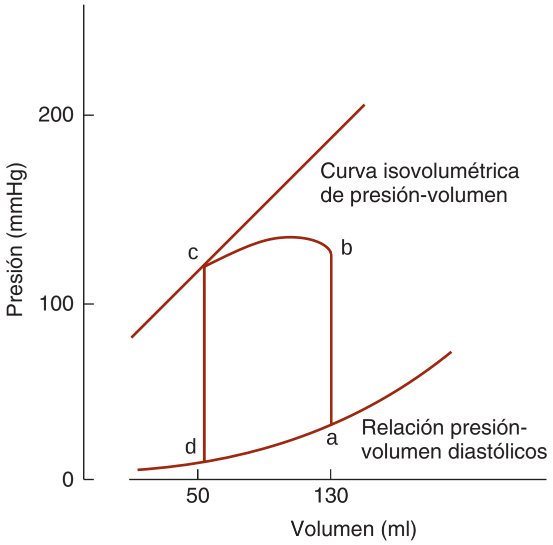


FIGURA 30-2 Curva de presión-volumen normal del ventrículo izquierdo. Durante la diástole, el ventrículo se llena y la presión aumenta desde d hasta a. Luego, la presión se incrementa de manera súbita desde a hasta b en el curso de la contracción isovolumétrica, y desde b hasta c durante la expulsión ventricular. En c, las válvulas aórticas se cierran y la presión cae, durante la relajación isovolumétrica, desde c de regreso a d. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.)

pués de la del izquierdo (cap. 29). Sin embargo, como la presión arterial pulmonar es menor en comparación con la presión aórtica, la expulsión ventricular derecha comienza antes que la izquierda. Durante la espiración, las válvulas pulmonar y aórtica se cierran al mismo tiempo, pero en el curso de la inspiración, la válvula aórtica se cierra un poco antes que la pulmonar. El cierre más lento de la válvula pulmonar se debe a la impedancia baja de la vasculatura pulmonar. Cuando se miden en un lapso de minutos, los gastos de ambos ventrículos son iguales, por supuesto, pero durante el ciclo respiratorio existen diferencias transitorias en el gasto en las personas normales.

DURACIÓN DE LA SÍSTOLE Y LA DIÁSTOLE

El músculo cardiaco tiene la propiedad única de contraerse y repolarizarse más rápido cuando la frecuencia cardiaca es alta (cap. 5), y la duración de la sístole disminuye de 0.27 s en una frecuencia cardiaca de 65 hasta 0.16 s cuando la frecuencia cardiaca es de 200 latidos por minuto **(cuadro 30-1)**. La disminución del intervalo cronológico depende más bien de acortamiento de la duración de la expulsión sistólica.

Sin embargo, la duración de la sístole es mucho más constante que la de la diástole; cuando aumenta la frecuencia cardiaca, la diástole se acorta en mayor medida. Por ejemplo, con una frecuencia cardiaca de 65, la diástole dura 0.62 s, pero con una frecuencia cardiaca de 200, sólo dura 0.14 s. Este hecho tiene implicaciones fisiológicas y clínicas importantes. Durante la diástole, el miocardio descansa y el flujo coronario a las porciones subendocárdicas del ventrículo izquierdo ocurre sólo durante la diástole (cap. 33). Además, la mayor parte del llenado ventricular tiene lugar en la diástole. Con una frecuencia cardiaca cercana a 180, el llenado es adecuado, siempre que el retorno venoso sea abundante, y el gasto cardiaco por minuto aumenta con el incremento en la frecuencia. Sin embargo, cuando la frecuencia cardiaca es muy alta, el llenado se afecta a tal grado que el gasto cardiaco por minuto disminuye.

Como tiene un potencial de acción prolongado, el músculo cardiaco no puede contraerse en respuesta a un segundo estímulo hasta cerca del final de la contracción inicial (fig. 5-15). Por lo tanto, el músculo cardiaco no sufre tetania como el esquelético. La mayor frecuencia teórica a la que pueden contraerse los ventrículos es de 400 por minuto, pero en los adultos el nódulo auriculoventricular no conduce más de 230 impulsos por minuto por su largo periodo refractario. Una frecuencia ventricular mayor de 230 por minuto se ve en la taquicardia ventricular paroxística (cap. 29).

Es difícil medir con exactitud la duración de la contracción ventricular isovolumétrica en situaciones clínicas, pero es relativamente fácil de cuantificar la duración de la **sístole electromecánica total** (**QS_2**), el **periodo previo a la expulsión** (**PEP**) y el **tiempo de expulsión ventricular izquierda** (**LVET**) mediante el registro del electrocardiograma, el fonocardiograma y el pulso carotídeo al mismo tiempo. La sístole electromecánica total es el periodo desde el inicio del complejo QRS hasta el cierre de las válvulas aórticas, determinado por el inicio del segundo ruido cardiaco. El tiempo de expulsión ventricular izquierda corresponde al periodo desde el principio del incremento en la presión carotídea hasta la muesca dicrótica (véase más adelante). El periodo previo a la expulsión es la diferencia entre QS_2 y LVET, y representa el tiempo de los fenómenos eléctricos y mecánicos que preceden a la expulsión sistólica. El índice normal PEP/LVET es de 0.35 y aumenta sin cambio en la sístole electromecánica total cuando el funcionamiento ventricular izquierdo se afecta en diversas enfermedades.

PULSO ARTERIAL

La sangre impulsada a la aorta durante la sístole no sólo mueve hacia delante la sangre en los vasos, también establece una onda de presión que viaja por las arterias. Dicha onda expande las paredes arteriales conforme se desplaza y la expansión es palpable como **pulso**. La velocidad a la que viaja, la cual es independiente de la velocidad del flujo sanguíneo y mucho más alta que ésta, es cercana a 4 m/s en la aorta, 8 m/s en las grandes arterias y 16 m/s en las arterias pequeñas de los adultos jóvenes. Por consiguiente, el pulso se percibe en la arteria radial al nivel de la muñeca 0.1 s después del valor máximo de expulsión sistólica en la aorta (fig. 30-3). Conforme avanza la edad, las arterias se vuelven más rígidas y la onda del pulso se desplaza con mayor velocidad.

La fuerza del pulso depende de la presión del mismo y tiene poca relación con la presión promedio. El pulso es débil (“filiforme”) en el estado de choque. Es fuerte cuando el volumen por latido es mayor; por ejemplo, durante el ejercicio o después de suministrar histamina. Cuando la presión del pulso es alta, las ondas de éste tal vez sean lo bastante grandes para percibirse, incluso para que el sujeto las escuche (palpitación, “golpeteo del corazón”). Si la válvula es deficiente (insuficiencia aórtica), el pulso es muy fuerte y la fuerza de expulsión sistólica quizá baste para hacer que la cabeza se mueva hacia el frente con cada latido. El pulso en la insuficiencia aórtica se conoce como **pulso colapsante, de Corrigan** o en **“martillo hidráulico”**.

La **muesca dicrótica**, una pequeña oscilación en la fase descendente de la onda del pulso causada por vibraciones generadas cuan-

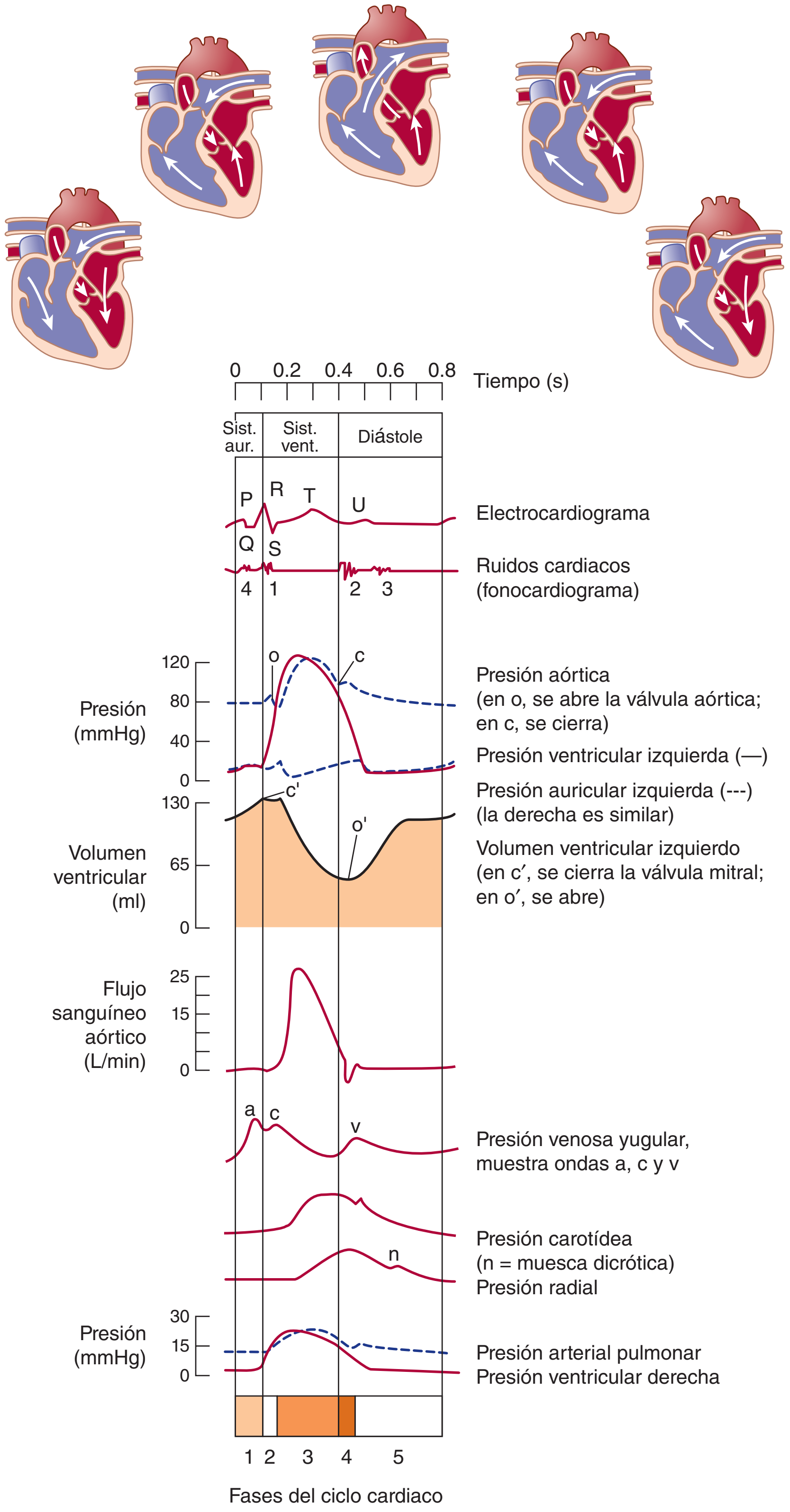


FIGURA 30-3 **Fenómenos en el ciclo cardiaco con una frecuencia cardiaca de 75 lpm.** Las fases del ciclo cardiaco identificadas con números en la parte inferior son las siguientes: 1, sístole auricular; 2, contracción ventricular isovolumétrica; 3, expulsión ventricular; 4, relajación ventricular isovolumétrica; 5, llenado ventricular. Nótese que en la parte tardía de la sístole, la presión aórtica en realidad excede la presión ventricular izquierda. Sin embargo, el momento (*momentum*) de la sangre conserva el flujo de salida del ventrículo por un periodo corto. Las relaciones de presión entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar son similares. Sist. aur., sístole auricular; Sist. vent., sístole ventricular.

CUADRO 30-1 **Variación en la duración del potencial de acción y fenómenos relacionados con la frecuencia cardiaca[a]**

	Frecuencia cardiaca 75/min	Frecuencia cardiaca 200/min	Músculo esquelético
Duración, cada ciclo cardiaco	0.80	0.30	…
Duración de la sístole	0.27	0.16	…
Duración de cada potencial de acción	0.25	0.15	0.007
Duración del periodo refractario absoluto	0.20	0.13	0.004
Duración del periodo refractario relativo	0.05	0.02	0.003
Duración de la diástole	0.53	0.14	…

[a] Todos los valores están en segundos.

Cortesía de AC Barger y GS Richardson.

do la válvula aórtica se cierra (fig. 30-3), es visible si se registra la onda de presión, pero no es palpable en la muñeca. La curva de presión de la arteria pulmonar también tiene una muesca dicrótica producida por el cierre de las válvulas pulmonares.

CAMBIOS EN LA PRESIÓN AURICULAR Y EL PULSO YUGULAR

La presión auricular se eleva durante la sístole auricular y continúa en ascenso hasta la contracción ventricular isovolumétrica, momento en que las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas. Cuando la contracción del músculo ventricular tira hacia abajo las válvulas auriculoventriculares, la presión cae con rapidez y luego se incrementa conforme el flujo sanguíneo pasa a las aurículas, hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren al principio de la diástole. El regreso de dichas válvulas a su posición relajada también contribuye a este incremento de presión porque reduce la capacidad auricular. Los cambios en la presión auricular se transmiten a las grandes venas, lo cual origina tres ondas características en el registro de la presión yugular (fig. 30-3). La **onda a** se debe a la sístole auricular. Como se mencionó antes, parte de la sangre regresa a las grandes venas cuando se contraen las aurículas. Además, el flujo venoso de entrada se detiene y la elevación resultante en la presión venosa contribuye a la onda a. La **onda c** es la manifestación transmitida del aumento en la presión auricular producido por el abultamiento de la válvula tricúspide en la aurícula durante la contracción ventricular isovolumétrica. La **onda v** refleja la elevación de la presión auricular antes de abrirse la válvula tricúspide durante la diástole. Las ondas del pulso yugular se hallan superpuestas en las fluctuaciones respiratorias de la presión venosa. Esta última cae durante la inspiración como resultado del aumento en la presión intratorácica negativa y se eleva de nuevo durante la espiración.

RUIDOS CARDIACOS

En situaciones normales, se escuchan dos ruidos con el estetoscopio durante cada ciclo cardiaco. El primero es un “lub” bajo, un poco prolongado (**primer ruido**), generado por las vibraciones producidas por el cierre súbito de las válvulas auriculoventriculares al principio de la sístole ventricular (fig. 30-3). El segundo es un “dup” más corto y agudo (**segundo ruido**), originado por las vibraciones relacionadas con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar justo después del final de la sístole ventricular. En muchas personas normales, se escucha un **tercer ruido** suave y grave, a casi un tercio de la diástole. Éste coincide con el periodo de llenado ventricular rápido y quizá se deba a las vibraciones producidas por la entrada apresurada de sangre. A veces se escucha un **cuarto ruido** justo antes del primero, cuando la presión auricular es más alta o si el ventrículo está rígido, como en la hipertrofia ventricular. Tal ruido se debe al llenado ventricular y rara vez se oye en adultos normales.

El primer ruido tiene una duración cercana a 0.15 s y su frecuencia es de 25 a 45 Hz. Es suave cuando la frecuencia cardiaca es baja, ya que los ventrículos están bien llenos de sangre y las valvas de las válvulas auriculoventriculares flotan para aproximarse antes de la sístole. El segundo ruido dura 0.12 s, con frecuencia de 50 Hz. Es intenso y agudo si se eleva la presión diastólica en la aorta o en la arteria pulmonar, lo cual hace que las válvulas respectivas cierren con fuerza al final de la sístole. El intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y la pulmonar durante la inspiración a menudo es lo bastante largo para que el segundo ruido se duplique (separación fisiológica del segundo ruido), esta duplicación también puede presentarse en algunas enfermedades. El tercer ruido, cuando se presenta tiene una duración de 0.1 s.

SOPLOS

Los **soplos,** o **“murmullos”,** son ruidos anómalos que se escuchan en varias partes del sistema vascular. Los dos términos se usan de manera indistinta, pero “soplo” se utiliza más para referirse a un sonido escuchado sobre el corazón más que en los vasos sanguíneos. Como se expone en detalle en el capítulo 31, el flujo sanguíneo es laminar, no turbulento, y silencioso hasta un punto crítico de la velocidad; por arriba de él (como sería después de una obstrucción) el flujo es turbulento y genera ruidos. El flujo sanguíneo se acelera cuando hay disminución del diámetro de una arteria o de una válvula cardiaca.

Ejemplos de ruidos vasculares fuera del corazón son el soplo que se oye sobre un bocio grande muy vascularizado, el que se escucha sobre una arteria carótida cuando su luz se estrecha y distorsiona por ateroesclerosis y los soplos detectados sobre una dilatación aneurismática en alguna arteria grande, una fístula arteriovenosa (A-V) o el conducto arterioso persistente.

La principal (pero no la única) causa de soplos cardiacos es la enfermedad de las válvulas cardiacas. Cuando el orificio de una válvula se estrecha (**estenosis**), el flujo sanguíneo a través de ésta se acelera y se torna turbulento. Cuando una válvula es incompetente, la sangre que fluye a través de ella se regresa (**regurgitación** o **insuficiencia**) por un orificio estrecho que acelera el flujo. El momento (sistólico o diastólico) de un soplo en una válvula particular (cuadro 30-2) puede predecirse con base en el conocimiento de los fenómenos mecánicos del ciclo cardiaco. Los soplos causados por enfermedad de una válvula particular casi siempre pueden escucharse mejor cuando el estetoscopio se coloca justo sobre la válvula. También hay otros aspectos de la duración, carácter, acentuación y transmisión del sonido, los cuales ayudan a localizar su origen en una válvula u

CUADRO 30-2 Soplos cardiacos

Válvula	Anomalía	Momento del soplo
Aórtica o pulmonar	Estenosis	Sistólico
	Insuficiencia	Diastólico
Mitral o tricúspide	Estenosis	Diastólico
	Insuficiencia	Sistólico

otra. Uno de los soplos más intensos es el generado cuando la sangre se regresa en la diástole a través de un orificio en la cúspide de la válvula aórtica. La mayoría de los soplos puede oírse sólo con la ayuda del estetoscopio, pero este soplo diastólico agudo y de carácter musical a veces es audible sin ayuda a un metro de distancia del paciente.

En sujetos con malformaciones congénitas en el tabique interventricular, el flujo desde el ventrículo izquierdo al derecho causa un soplo sistólico. Es posible escuchar soplos suaves en personas con defectos en el tabique interauricular, aunque no constituyen un hallazgo constante.

Los soplos sistólicos suaves son frecuentes en pacientes, sobre todo niños, sin enfermedad cardiaca. Asimismo se escuchan soplos sistólicos en individuos anémicos por la baja viscosidad de la sangre y el flujo rápido que esto produce (cap. 31).

ECOCARDIOGRAFÍA

El movimiento de la pared y otros aspectos de la función cardiaca pueden valorarse con una **ecocardiografía**, sin penetración corporal. Se emiten pulsos de ondas ultrasónicos con un transductor que también funciona como receptor para detectar las ondas reflejadas desde varias partes del corazón. Se generan reflejos siempre que cambia la impedancia acústica y el registro de los ecos graficados contra el tiempo en un osciloscopio produce un registro de los movimientos de la pared ventricular, el tabique y las válvulas durante el ciclo cardiaco. Cuando se combina con técnicas Doppler, la ecocardiografía puede usarse para medir la velocidad y el volumen del flujo a través de las válvulas. Este recurso tiene utilidad clínica considerable, sobre todo en la valoración y la planeación de tratamiento de pacientes con lesiones valvulares.

GASTO CARDIACO

MÉTODOS DE MEDICIÓN

En animales de experimentación, el gasto cardiaco puede cuantificarse con un medidor de flujo electromagnético instalado en la aorta ascendente. Dos métodos aplicables para medir el gasto en seres humanos, además del Doppler el cual se combina con ecocardiografía, son el **método directo de Fick** y el **método por dilución de indicador**.

El **principio de Fick** señala que la cantidad de una sustancia captada por un órgano (o por el cuerpo completo) por unidad de tiempo es igual a la concentración arterial de la sustancia menos la concentración venosa (**diferencia arteriovenosa**) multiplicada por el flujo sanguíneo. Por supuesto, este principio puede usarse sólo en situaciones donde la sangre arterial es la única fuente de sustancia captada. El principio es eficaz en la valoración del gasto cardiaco mediante la medición de oxígeno consumido por el cuerpo en un periodo determinado, con división ulterior de este valor por la diferencia arteriovenosa en los pulmones. La sangre arterial de la circulación general tiene el mismo contenido de O_2 en todas las zonas del cuerpo, razón por la cual es posible medir el contenido de dicho gas en una muestra que se recoja de cualquier arteria de fácil acceso.

La muestra de sangre venosa de la arteria pulmonar se consigue con un catéter cardiaco. Hoy es frecuente insertar un catéter largo a través de una vena en el antebrazo para guiar la punta hasta el corazón con la ayuda del fluoroscopio. Por lo general, el procedimiento es inocuo. Es posible insertar catéteres por la aurícula y el ventrículo derechos hasta las ramas pequeñas de la arteria pulmonar. A continuación se presenta un ejemplo del cálculo del gasto cardiaco con un conjunto típico de valores.

Gasto del ventrículo izquierdo

$$= \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (ml/min)}}{[A_{O2}] - [V_{O2}]}$$

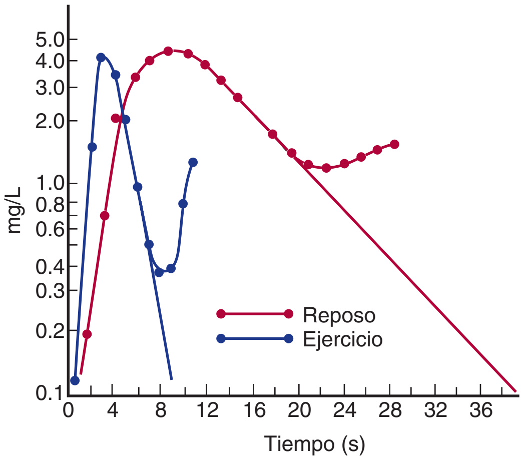
$$= \frac{250 \text{ ml/min}}{190 \text{ ml/L sangre arterial} - 140 \text{ ml/L sangre venosa de arteria pulmonar}}$$

$$= \frac{250 \text{ ml/min}}{50 \text{ ml/L}}$$

$$= 5 \text{ L/min}$$

En la técnica por dilución de marcador, una cantidad conocida de alguna sustancia, como un pigmento o, más a menudo, un isótopo radiactivo, se inyecta en una vena del brazo y se mide la concentración del indicador en muestras seriadas de sangre arterial. El gasto cardiaco es igual a la cantidad de indicador inyectado dividida por su concentración promedio en sangre arterial después de un solo paso por el corazón (fig. 30-4). Por supuesto que el indicador debe ser una sustancia que permanezca en la corriente sanguínea durante la prueba y no sea dañina ni tenga efectos hemodinámicos. En la práctica el logaritmo de la concentración del indicador en las muestras arteriales seriadas, se grafica contra el tiempo conforme la concentración aumenta, disminuye y luego se eleva de nuevo, cuando el indicador se recicla. El decremento inicial en la concentración lineal en una gráfica semilogarítmica, se extrapola al eje de las abscisas, lo cual proporciona el tiempo para el primer paso del indicador por la circulación. Se calcula el gasto cardiaco para ese periodo (fig. 30-4) y luego se convierte en el gasto por minuto.

Una técnica por dilución de indicador usual es la **termodilución**, en la cual el indicador usado es solución salina fría. Esta última se inyecta en la aurícula derecha a través de uno de los conductos de un catéter de doble luz y se registra el cambio de temperatura en la sangre en la arteria pulmonar, con una resistencia térmica en el otro lado del catéter más largo. El cambio en la temperatura es inversamente proporcional a la cantidad de sangre que fluye por la arteria pulmonar; o sea, a la magnitud en la que la solución salina se diluye en la sangre. Esta técnica tiene dos ventajas importantes: la solución salina es inocua del todo y el frío se disipa en los tejidos; por ello, la recirculación no es un problema, lo cual facilita llevar a cabo mediciones repetidas.



$$F = \frac{E}{\int_{o}^{\propto} Cdt}$$

F = flujo
E = cantidad de indicador inyectada
C = concentración instantánea del indicador en la sangre arterial

En el ejemplo en **reposo**,

$$\begin{array}{c}\text{Flujo en 39 s}\\ \text{(tiempo hasta el primer paso)}\end{array} = \frac{\text{Inyección de 5 mg}}{\begin{array}{c}\text{1.6 mg/L}\\ \text{(concentración}\\ \text{promedio)}\end{array}}$$

Flujo = 3.1 L en 39 s

$$\text{Flujo (gasto cardiaco)/min} = 3.1 \times \frac{60}{39} = 4.7\text{ L}$$

Para el ejemplo con **ejercicio**,

$$\text{Flujo en 9 s} = \frac{5\text{ mg}}{1.51\text{ mg/L}} = 3.3\text{ L}$$

$$\text{Flujo/min} = 3.3 \times \frac{60}{9} = 22.0\text{ L}$$

FIGURA 30-4 Determinación del gasto cardiaco por dilución de indicador (tinte). Se incluyen dos ejemplos: en reposo y durante el ejercicio.

GASTO CARDIACO EN VARIAS SITUACIONES

La cantidad de sangre bombeada desde el corazón en cada latido, el **volumen por latido**, es cercana a 70 ml por cada ventrículo, en un varón de tamaño promedio, en reposo y en posición supina. El gasto del corazón por unidad de tiempo es el **gasto cardiaco**. En un varón en reposo en posición supina, promedia 5.0 L/min (70 ml × 72 latidos por minuto). Existe una relación entre el gasto cardiaco en reposo y la superficie corporal. El gasto por minuto por metro cuadrado de superficie corporal (**índice cardiaco**) promedia 3.2 L. En el cuadro 30-3 se resumen los efectos de varias situaciones en el gasto cardiaco.

CUADRO 30-3 Efecto de diversas situaciones en el gasto cardiaco

	Situación o factor[a]
Sin cambio	Sueño
	Cambios moderados en la temperatura ambiental
Aumento	Ansiedad y excitación (50-100%)
	Alimentación (30%)
	Ejercicio (hasta 700%)
	Temperatura ambiental elevada
	Embarazo
	Adrenalina
Descenso	Sentarse o ponerse de pie desde el decúbito (20-30%)
	Arritmias rápidas
	Enfermedad cardiaca

[a] Los porcentajes aproximados se muestran entre paréntesis.

FACTORES QUE CONTROLAN EL GASTO CARDIACO

Es predecible que los cambios en el gasto cardiaco que son necesarios según las condiciones fisiológicas, puedan producirse con modificaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen por latido o ambos (fig. 30-5). La frecuencia cardiaca está controlada sobre todo por los nervios autonómicos, la estimulación simpática aumenta la frecuencia y la parasimpática la disminuye (cap. 29). El volumen por latido también se determina en parte por señales nerviosas; los estímulos simpáticos hacen que las fibras musculares miocárdicas se

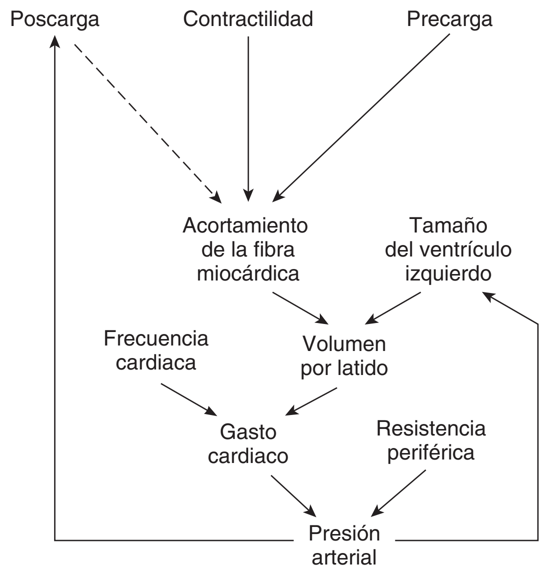


FIGURA 30-5 Interacciones entre los componentes que regulan el gasto cardiaco y la presión arterial. Las flechas continuas indican aumentos; la flecha discontinua, descenso.

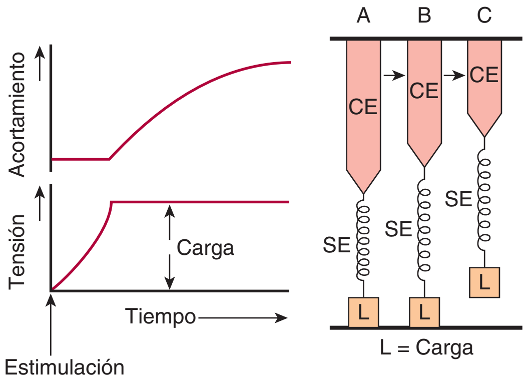


FIGURA 30-6 Modelo de contracción de los músculos sujetos a poscarga. A. Reposo. B. Contracción parcial del elemento contráctil del músculo (CE) con estiramiento de una serie de elementos elásticos (SE), pero sin acortamiento. C. Contracción completa, con acortamiento. (Con autorización de Sonnenblick EH en: *The Myocardial Cell: Structure, Function and Modification*. Briller SA, Conn HL [eds.]. University Pennsylvania Press, 1966.)

contraigan con más fuerza en cualquier longitud y los estímulos parasimpáticos tienen el efecto contrario. Cuando la fuerza de la contracción aumenta sin incremento de la longitud de la fibra, se expulsa más de la sangre que normalmente permanece en los ventrículos; o sea, aumenta la fracción de expulsión. La acción aceleradora cardiaca de las catecolaminas liberadas por estimulación simpática se conoce como su **acción cronotrópica**, mientras su efecto en la fuerza de la contracción cardiaca corresponde a su **acción inotrópica.**

La fuerza de contracción de los músculos cardiacos depende de su precarga y poscarga. Estos factores se ilustran en la figura 30-6, en la cual una fibra muscular se estira mediante un peso (**precarga**) que descansa en una plataforma. La fase inicial de la contracción es isométrica; el componente elástico en serie con el elemento contráctil se estira y la tensión aumenta hasta que es suficiente para levantar el peso. La tensión a la cual el peso se eleva es la **poscarga**. Entonces, el músculo se contrae de manera isotónica, sin desarrollar tensión adicional. *In vivo*, la precarga es el grado de estiramiento del miocardio antes de contraerse y la poscarga es la resistencia contra la cual se expulsa la sangre.

RELACIÓN DE LA TENSIÓN CON LA LONGITUD DEL MÚSCULO CARDIACO

La relación longitud-tensión en el músculo cardiaco (véase fig. 5-17) es similar a la que se observa en el músculo estriado (fig. 5-11), cuando el músculo se estira, la tensión desarrollada aumenta hasta un máximo para después disminuir a medida que el estiramiento llega a un valor extremo. Starling señaló esto cuando declaró que la "energía de contracción es proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular cardiaca" (**ley de Starling del corazón** o **ley de Frank-Starling**). Para el corazón, la longitud de las fibras musculares (o sea, la magnitud de la precarga) es proporcional al volumen al final de la diástole. La relación entre el volumen por latido ventricular y el volumen al final de la diástole se llama curva de Frank-Starling.

Cuando el gasto cardiaco es regulado por cambios de la longitud de la fibra miocárdica se habla de **regulación heterométrica**. Por el contrario, la regulación proveniente de cambios en la contractilidad que no dependen de la longitud, recibe en ocasiones el nombre de **regulación homométrica**.

FACTORES QUE MODIFICAN EL VOLUMEN TELEDIASTÓLICO

Las alteraciones en las funciones sistólica y diastólica ejercen efectos diferentes en el corazón. Al disminuir las contracciones sistólicas se advierte una reducción primaria en el volumen de latido. La función diastólica también altera el volumen de latido, pero de manera diferente.

El miocardio está cubierto de una capa fibrosa conocida como epicardio y ella a su vez está rodeada del pericardio, que separa al corazón de las demás vísceras del tórax. El espacio entre el epicardio y el pericardio (saco pericárdico) contiene normalmente 5 a 30 ml de líquido transparente que lubrica el corazón y permite que se contraiga con mínima fricción.

Un aumento en la presión intrapericárdica limita la magnitud a la cual el ventrículo puede llenarse (p. ej., como resultado de infección o presión por un tumor), al igual que un descenso en la distensibilidad ventricular; o sea, un incremento en la rigidez ventricular causado por infarto al miocardio, alguna enfermedad infiltrativa u otras alteraciones. Las contracciones auriculares ayudan al llenado ventricular. Los factores que afectan la cantidad de sangre de retorno al corazón también influyen en el grado de llenado ventricular durante la diástole. Un aumento en el volumen sanguíneo total eleva el retorno venoso (Recuadro clínico 30-2). La constricción venosa reduce el tamaño de los reservorios venosos, lo cual disminuye el estancamiento venoso e incrementa el retorno venoso. Un aumento en la presión intratorácica negativa normal eleva el gradiente de presión con el cual fluye la sangre al corazón, mientras un descenso impide el retorno venoso. El ponerse de pie disminuye el retorno venoso y la actividad muscular lo aumenta por la acción de bombeo del músculo esquelético.

En la figura 30-7 se resumen los efectos de la disfunción tanto sistólica como diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo.

CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

La contractilidad del miocardio ejerce una influencia mayor en el volumen por latido. Cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón, la curva completa de longitud-tensión se desvía hacia arriba y a la izquierda (fig. 30-8). El efecto inotrópico positivo de la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas se incrementa con la noradrenalina circulante y la adrenalina tiene un efecto similar. Por el contrario, la estimulación vagal genera un efecto inotrópico negativo en el músculo auricular y (en menor medida) en el ventricular.

Asimismo, los cambios en la frecuencia y el ritmo cardiacos afectan la contractilidad cardiaca (conocida como relación fuerza-frecuencia, fig. 30-8). Las extrasístoles ventriculares acondicionan al miocardio de tal manera que la siguiente contracción exitosa es más fuerte en comparación con la contracción normal precedente. Esta **potenciación posterior a la extrasístole** es independiente del llena-

RECUADRO CLÍNICO 30-2

Estado de choque

El choque circulatorio comprende un conjunto de entidades patológicas que comparten algunas características, pero el rasgo común a todos los trastornos es la perfusión hística inadecuada con una insuficiencia absoluta o relativa de gasto cardiaco. Tal vez el gasto cardiaco sea insuficiente porque la cantidad de líquido en el sistema vascular no alcanza a llenarlo (estado de **choque hipovolémico**). Otra posibilidad es que la insuficiencia sea relativa porque el tamaño del sistema vascular aumente por vasodilatación, aunque el volumen sanguíneo sea normal (estado de **choque por distribución, vascular** o estado de **choque por resistencia baja**). Asimismo, quizás el choque se deba a la disfunción del corazón como bomba a causa de anomalías miocárdicas (estado de **choque cardiógeno**) o porque el gasto cardiaco es inadecuado debido a una obstrucción al flujo sanguíneo en los pulmones o el corazón (estado de **choque obstructivo**).

El choque hipovolémico se conoce como "choque frío"; éste se caracteriza por hipotensión, pulso filiforme; piel pálida y pegajosa; sed intensa; respiración rápida, e inquietud o apatía. Sin embargo, ninguno de estos datos está siempre presente. El choque hipovolémico a menudo se divide en categorías según la causa. De estas variedades, es útil considerar con cierto detalle los efectos de la hemorragia por las múltiples reacciones compensadoras que se activan para mantener el volumen de líquido extracelular (ECF). Por lo tanto, el descenso del volumen sanguíneo causado por hemorragia disminuye el retorno venoso y hace reducirse de manera súbita el gasto cardiaco. La frecuencia cardiaca aumenta y, cuando la hemorragia es grave, siempre disminuye la presión sanguínea. En caso de hemorragia moderada (5 a 15 ml/kg de peso corporal), la presión del pulso se reduce, pero tal vez la presión arterial media sea normal. Los cambios en la presión sanguínea varían de una persona a otra, aun cuando se pierda justo la misma cantidad de sangre. La piel está fría y pálida, quizá haya un tinte grisáceo por la estasis en los capilares y un pequeño grado de cianosis. La hipoperfusión de los tejidos causa aumento de la glucólisis anaerobia, con generación de grandes cantidades de ácido láctico. En los casos graves, la concentración sanguínea de lactato se eleva de su valor normal de 1 mmol/L hasta 9 mmol/L o más. La **acidosis láctica** resultante deprime al miocardio, disminuye la capacidad de respuesta vascular periférica a las catecolaminas y puede ser lo bastante grave para originar coma. Cuando el volumen sanguíneo y el retorno venoso disminuyen, también baja la estimulación de los barorreceptores arteriales, lo cual aumenta la estimulación simpática. Aunque no haya caída de la presión arterial media, el descenso en la presión del pulso reduce la frecuencia de descarga de los barorreceptores arteriales, y se producen taquicardia y vasoconstricción reflejas.

Con la pérdida sanguínea más grave, la taquicardia cambia a bradicardia; esto ocurre cuando el choque todavía es reversible. Se supone que la bradicardia se debe al desenmascaramiento de un reflejo depresor mediado por mecanismos vagales y la respuesta podría evolucionar como un mecanismo para detener la pérdida adicional de sangre. Si la hemorragia es aun mayor, la frecuencia cardiaca se eleva de nuevo. La vasoconstricción es generalizada con la única excepción de los vasos del cerebro y el corazón. La vasoconstricción refleja diseminada ayuda a conservar la presión de llenado del corazón. En los riñones, se constriñen tanto las arteriolas aferentes como las eferentes, pero los vasos eferentes lo hacen en mayor grado. La velocidad de filtración glomerular disminuye, pero el flujo plasmático renal se reduce en mayor medida; por ello, la fracción de filtración aumenta. La retención de sodio es marcada y los productos metabólicos nitrogenados se retienen en la sangre (**hiperazoemia** o **uremia**). Si la hipotensión es prolongada, el daño tubular renal puede ser grave (**insuficiencia renal aguda**). Después de una hemorragia moderada, el volumen plasmático circulante se restaura en 12 a 72 h. La albúmina preformada también llega rápidamente desde las reservas extravasculares, pero la mayoría de los líquidos de tejidos que se movilizan carecen de proteínas. Después de la entrada inicial de la albúmina preformada, el resto de las pérdidas de proteína plasmática se restituyen en un lapso de tres a cuatro días, tal vez por síntesis hepática. La eritropoyetina aparece en la circulación y la cifra de reticulocitos aumenta, la cual alcanza su valor máximo en 10 días. La masa de eritrocitos se normaliza en cuatro a ocho semanas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del choque se enfoca a corregir la causa y ayudar a los mecanismos compensadores a restaurar la perfusión adecuada de los tejidos. Si la causa primaria del choque es la pérdida sanguínea, el tratamiento debe incluir transfusión temprana y rápida de cantidades adecuadas de sangre entera compatible. En el choque debido a quemaduras y otros trastornos en los que hay hemoconcentración, el plasma es el tratamiento de elección para restaurar la anomalía fundamental: la pérdida de plasma. La albúmina sérica humana concentrada y otras soluciones hipertónicas expanden el volumen sanguíneo por extracción de líquido desde los espacios intersticiales. Resultan valiosas en el tratamiento de urgencia, pero tienen la desventaja de deshidratar más los tejidos de un paciente que ya está deshidratado.

do ventricular, ya que ocurre en músculo cardiaco aislado y se debe a la mayor disponibilidad de calcio intracelular. Un incremento sostenido de la contractilidad puede ser producido terapéuticamente si se aplican estímulos eléctricos por pares al corazón de tal modo que el segundo estímulo se aplique poco después del periodo refractario del primero. También se demostró que la contractilidad miocárdica aumenta conforme se eleva la frecuencia cardiaca, aunque este efecto es relativamente pequeño.

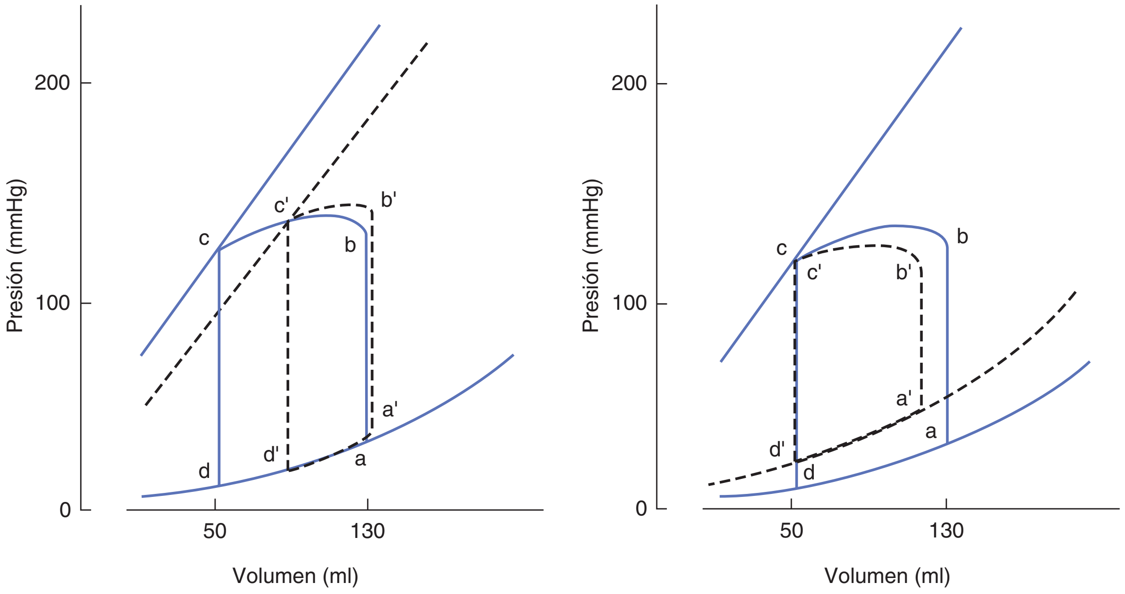


FIGURA 30-7 Efecto de las disfunciones sistólica y diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo. En ambos gráficos las líneas continuas representan el asa normal de tensión-volumen (equivalente a la que se presenta en la figura 30-2), y las líneas de guiones indican la forma en que el bucle es desplazado por los cuadros patológicos representados. **Izquierda:** la disfunción sistólica desplaza la curva de presión isovolumétrica-volumen a la derecha, lo cual reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. **Derecha:** la disfunción diastólica aumenta el volumen al final de la diástole y desplaza la relación presión diastólica-volumen hacia arriba y a la izquierda. Esto reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. (Con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. McGraw-Hill, 2010.)

Las catecolaminas ejercen su efecto inotrópico mediante una acción en los receptores adrenérgicos β_1 cardiacos y proteínas G, con la activación resultante de la adenilil ciclasa y el aumento del 3′, 5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. Es predecible que las xantinas, como la cafeína y la teofilina que inhiben el catabolismo del cAMP, tengan un efecto inotrópico positivo. Por otra parte, el efecto inotrópico positivo de los digitálicos y fármacos similares (fig. 30-8) proviene de su efecto inhibitorio en la ATPasa de sodio y potasio en el miocardio y la disminución ulterior de la extracción de calcio desde el citosol por el intercambiador de Na$^+$/

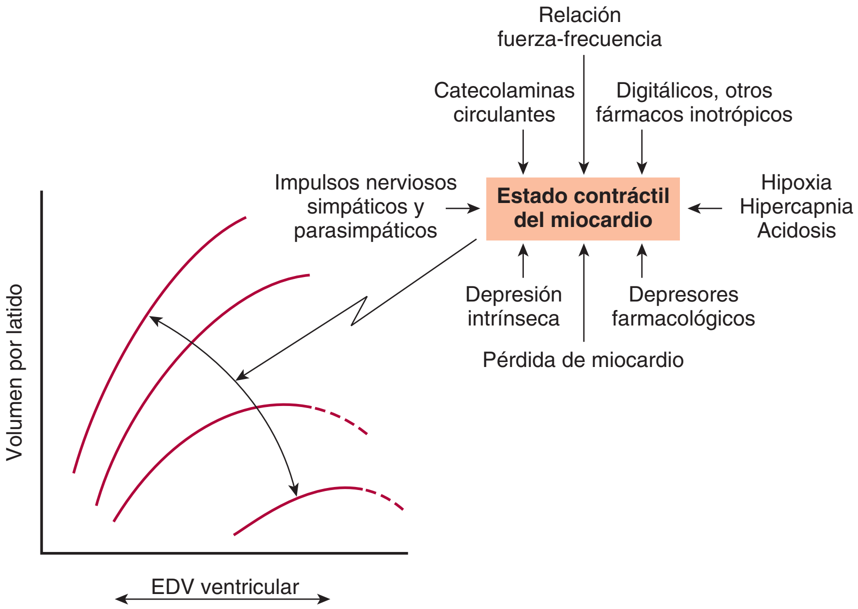

Relación fuerza-frecuencia
Catecolaminas circulantes
Digitálicos, otros fármacos inotrópicos
Impulsos nerviosos simpáticos y parasimpáticos
Estado contráctil del miocardio
Hipoxia
Hipercapnia
Acidosis
Depresión intrínseca
Depresores farmacológicos
Pérdida de miocardio
Volumen por latido
EDV ventricular

FIGURA 30-8 Efecto de la contractilidad miocárdica en la curva de Frank-Starling. La curva se desvía hacia abajo y a la derecha conforme disminuye la contractilidad. Los principales factores que influyen en la contractilidad se resumen a la derecha. Las líneas discontinuas indican porciones de las curvas de función ventricular en las cuales se rebasó la contractilidad máxima; o sea, identifican puntos en el "extremo descendente" de la curva de Frank-Starling. EDV, volumen al final de la diástole. (Con autorización de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med 1967;277:794.)

Ca^{2+} (cap. 5). La hipercapnia, la hipoxia, la acidosis y fármacos como la quinidina, la procainamida y los barbitúricos deprimen la contractilidad del miocardio, fenómeno que también disminuye en caso de la insuficiencia cardiaca (depresión intrínseca). No se conocen en detalle las causas de la depresión mencionada, pero pudieran reflejar la disminución del número de receptores adrenérgicos β y vías de señalización asociadas y la menor liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. En la insuficiencia cardiaca aguda, como la que acompaña a la septicemia, dicha respuesta podría ser considerada como una adaptación apropiada (la llamada "hibernación del miocardio") a una situación en que es escaso el aporte energético al corazón, y por tal motivo disminuye el consumo de energía y evita la muerte celular.

CONTROL INTEGRADO DEL GASTO CARDIACO

Los mecanismos enlistados antes operan de manera integrada para mantener el gasto cardiaco. Por ejemplo, durante el ejercicio muscular, aumenta la descarga simpática, por lo cual la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca se incrementan. La elevación de la frecuencia cardiaca es muy notoria en personas normales y sólo hay un aumento moderado en el volumen latido **(cuadro 30-4** y **Recuadro clínico 30-3)**. Sin embargo, los pacientes con corazón trasplantado pueden elevar su gasto cardiaco durante el ejercicio en ausencia de inervación cardiaca, mediante la operación del mecanismo de Frank-Starling **(fig. 30-9)**. Las catecolaminas circulantes también contribuyen. Si el retorno venoso se incrementa y no hay cambio en el tono simpático, la presión venosa se eleva, el llenado diastólico es mayor, la presión ventricular al final de la diástole aumenta y el miocardio se contrae con más fuerza. Durante el ejercicio muscular, el retorno venoso se eleva por la acción de bombeo de los músculos y el aumento en la respiración (cap. 32). Además, por la vasodilatación de los músculos que se contraen, disminuye la resistencia periférica y, por consiguiente, también la poscarga. El resultado final en ambos corazones, el normal y el implantado, es un aumento rápido y marcado en el gasto cardiaco.

Una de las diferencias entre personas sin entrenamiento y los atletas entrenados es que éstos tienen frecuencia cardiaca más baja, mayor volumen ventricular al final de la sístole y aumento del volumen latido en reposo. Por tanto, pueden alcanzar un mayor incremento en el gasto cardiaco con aumentos adicionales en el volumen por latido sin elevar tanto la frecuencia cardiaca como ocurre en el sujeto sin entrenamiento.

CONSUMO CARDIACO DE OXÍGENO

El consumo basal miocárdico de oxígeno es cercano a 2 ml/min por cada 100 g. Este valor es mucho más alto que el del resto del músculo esquelético. El consumo de oxígeno en el corazón que late es de casi 9 ml/min por cada 100 g en reposo. El consumo aumenta durante el ejercicio y en varias situaciones distintas. La presión venosa cardiaca de oxígeno es baja y puede extraerse poco oxígeno adicional de la sangre de las coronarias; por ello el incremento en el consumo de oxígeno requiere una elevación en el flujo sanguíneo coronario. La regulación del flujo coronario se describe en el capítulo 33.

El consumo cardiaco de oxígeno depende sobre todo de la presión dentro del miocardio, el estado contráctil de éste y la frecuencia cardiaca. El trabajo ventricular por latido se relaciona con el consumo de oxígeno. El trabajo es el producto del volumen por latido por la presión arterial media en la arteria pulmonar o la aorta (para los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente). Como la presión aórtica es siete veces mayor comparada con la presión arterial pulmonar, el trabajo por latido del ventrículo izquierdo es casi siete veces mayor que el trabajo por latido del derecho. En teoría, un aumento del 25% en el volumen por latido sin cambio en la presión arterial, debe producir el mismo aumento en el consumo de oxígeno en comparación con un incremento de 25% en la presión arterial sin cambio en el volumen por latido. Sin embargo, por razones aún no comprendidas del todo, el trabajo por presión origina mayor aumen-

CUADRO 30-4 **Cambios en la función cardiaca con el ejercicio. Nótese que el volumen latido se nivela, luego cae un poco (a causa del acortamiento de la diástole) cuando la frecuencia cardiaca se eleva a cifras altas**

Trabajo (kg-m/min)	Uso de O_2 (ml/(min)	Frecuencia del pulso (por min)	Gasto cardiaco (L/min)	Volumen latido (ml)	Diferencia A-V de O_2 (ml/100 ml)
Reposo	267	64	6.4	100	4.3
288	910	104	13.1	126	7.0
540	1 430	122	15.2	125	9.4
900	2 143	161	17.8	110	12.3
1 260	3 007	173	20.9	120	14.5

A-V, arteriovenosa. Con autorización de Asmussen E, Nielsen M: The cardiac output in rest and work determined by the acetylene and the dye injection methods. Acta Physiol Scand 1952;27:217.

RECUADRO CLÍNICO 30-3

Cambios circulatorios durante el ejercicio

El flujo sanguíneo en el músculo esquelético en reposo es bajo (2 a 4 ml × cada 100 g/min). Cuando el músculo se contrae, comprime los vasos dentro de él si desarrolla más de 10% de su tensión máxima; cuando genera más de 70% de su tensión máxima, el flujo sanguíneo se detiene por completo. Sin embargo, entre las contracciones, el flujo aumenta tanto que el flujo sanguíneo por unidad de tiempo en un músculo que se contrae de manera rítmica aumenta hasta 30 veces. Los mecanismos locales que preservan la corriente sanguínea alta en el músculo que se ejercita, incluyen caída de la PO_2 hística; aumento de la PCO_2 de los tejidos y acumulación de potasio y otros metabolitos vasodilatadores. La temperatura se eleva en el músculo activo y esto dilata aún más los vasos. La dilatación de las arteriolas y los esfínteres precapilares origina un aumento de 10 a 100 veces del número de capilares abiertos. Por tanto, la distancia promedio entre la sangre y las células activas (y la distancia que deben difundir el oxígeno y los productos metabólicos) disminuye mucho. La dilatación incrementa el área transversa del lecho vascular, por lo cual la velocidad del flujo disminuye.

La respuesta vascular sistémica al ejercicio que aporta el flujo sanguíneo adicional al músculo que se contrae, depende de que las contracciones musculares sean principalmente isométricas o isotónicas para la realización del trabajo externo. Con el inicio de la contracción muscular isométrica, la frecuencia cardiaca se eleva, tal vez como resultado de estímulos psíquicos que actúan sobre el bulbo raquídeo. El aumento se debe sobre todo al descenso del tono vagal, aunque el incremento en la descarga de los nervios simpáticos tiene alguna participación. Unos cuantos segundos después del inicio de una contracción muscular isométrica, la presión sistólica y la diastólica se incrementan de forma aguda. El volumen latido cambia relativamente poco y el flujo sanguíneo hacia el músculo que se contrae de manera constante, se reduce a causa de la compresión de sus vasos sanguíneos. La respuesta al ejercicio que implica contracción muscular isotónica es similar en cuanto al aumento rápido de la frecuencia cardiaca, pero distinta en cuanto a la existencia de un incremento marcado del volumen latido. Además, hay una caída neta en la resistencia periférica total por la vasodilatación en los músculos que se ejercitan. Por consiguiente, la presión sanguínea sistólica sólo tiene un aumento moderado, mientras la diastólica casi siempre permanece sin cambios o disminuye.

La diferencia en la respuesta al ejercicio isométrico e isotónico se explica en parte porque los músculos activos se contraen de manera tónica durante el ejercicio isométrico y, por consiguiente, contribuyen al incremento en la resistencia periférica total. El gasto cardiaco aumenta durante el ejercicio isotónico a cifras que pueden rebasar los 35 L/min, y la cantidad es proporcional al incremento del consumo de O_2.

La frecuencia cardiaca máxima alcanzada con el ejercicio disminuye con la edad. En niños, ésta se eleva a 200 latidos por minuto o más; en adultos, rara vez excede 195 latidos por minuto y en personas de edad avanzada el incremento es aún menor. Tanto en reposo como en cualquier nivel de ejercicio, los atletas entrenados tienen mayor volumen por latido y menor frecuencia cardiaca en comparación con los sujetos sin entrenamiento, y tienden a tener corazones más grandes. El entrenamiento aumenta el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2máx}$) que puede producirse con el ejercicio en un individuo. El promedio de dicho consumo es de 38 ml/kg/min en varones activos saludables, y cercano a 29 ml/kg/min en mujeres sanas activas. Es más bajo en personas sedentarias. El consumo máximo de oxígeno es el producto del gasto cardiaco máximo y la extracción máxima de oxígeno en los tejidos, y ambos aumentan con el entrenamiento.

Con el ejercicio también se incrementa mucho el retorno venoso, aunque su elevación no es la principal causa del aumento en el gasto cardiaco. El retorno venoso aumenta por la actividad de las bombas muscular y torácica; por la movilización de sangre de las vísceras; por incremento de la presión transmitida a través de las arteriolas dilatadas a las venas, y por constricción venosa mediada por estimulación noradrenérgica, la cual disminuye el volumen sanguíneo en las venas. La sangre movilizada del área esplácnica y otros reservorios puede aumentar la cantidad de sangre en la porción arterial de la circulación hasta 30% durante el ejercicio intenso. Después del ejercicio, la presión sanguínea puede caer de manera transitoria a cifras inferiores a la normal, tal vez porque los metabolitos acumulados mantienen los vasos musculares dilatados por un periodo breve. Sin embargo, la presión sanguínea regresa pronto al nivel previo al ejercicio. La frecuencia cardiaca se normaliza con más lentitud.

to en el consumo de oxígeno que el trabajo por volumen. En otras palabras, la elevación de la poscarga incrementa más el consumo cardiaco de oxígeno que el aumento de la precarga. Por esta razón, la angina de pecho ocasionada por el aporte miocárdico insuficiente de oxígeno es más frecuente en la estenosis aórtica que en la insuficiencia aórtica.

En la estenosis aórtica, la presión intraventricular debe incrementarse para empujar la sangre a través de la válvula estrecha, mientras en la insuficiencia aórtica el reflujo de sangre incrementa el volumen por latido con pocos cambios en la impedancia aórtica.

Ha de señalarse que el aumento en el consumo de oxígeno generado por incremento del volumen por latido cuando las fibras miocárdicas se estiran, constituye un ejemplo de la operación de la ley de Laplace.

La ley mencionada, que se expone en detalle en el capítulo 31 indica que la tensión generada en la pared de una víscera hueca es proporcional al radio de la víscera. Cuando se dilata el corazón aumenta su radio.

El consumo de oxígeno por unidad de tiempo se eleva cuando la frecuencia cardiaca aumenta por estimulación simpática debido al mayor número de latidos, y la velocidad y la fuerza más altas de cada contracción. No obstante, ello se contrarresta un poco por el descenso en el volumen al final de la sístole y, como consecuencia, en el radio del corazón.

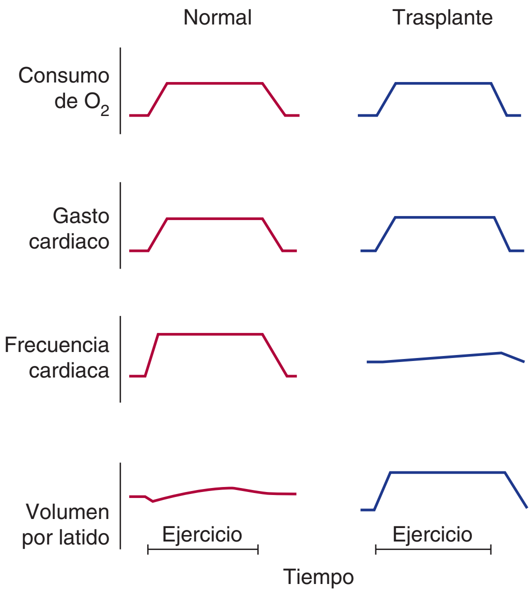


FIGURA 30-9 Respuestas cardiacas al ejercicio supino moderado en personas normales y pacientes con corazón trasplantado y, por tanto, desnervado. Se advierte que el corazón trasplantado sin el beneficio de los impulsos nerviosos, depende básicamente del incremento del volumen sistólico y no de la frecuencia cardiaca para incrementar el gasto cardiaco durante el ejercicio. (Con autorización de Kent KM, Cooper T: The denervated heart. N Engl J Med 1974;291:1017.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre fluye hacia las aurículas y luego a los ventrículos del corazón durante la diástole y la sístole auriculares, y se expulsa durante la sístole, cuando los ventrículos se contraen y la presión rebasa las presiones de la arteria pulmonar y la aorta.
- La sincronización cuidadosa de la abertura y el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV), pulmonar y aórtica, hace posible que la sangre se mueva en el sentido adecuado por el corazón con reflujo mínimo.
- El porcentaje de sangre que sale de los ventrículos en cada ciclo cardiaco se llama fracción de expulsión y es un indicador sensible de la función cardiaca.
- El pulso arterial representa una onda de presión formada cuando la sangre se impulsa hacia la aorta; ésta viaja mucho más rápido que la sangre misma.
- Los ruidos cardiacos expresan las vibraciones normales causadas por los cierres valvulares súbitos; los soplos cardiacos pueden generarse a partir del flujo alterado, a menudo (aunque no es la única razón) por malformaciones valvulares.
- Los cambios en el gasto cardiaco manifiestan variaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen latido, o ambos; a su vez, éstos están controlados por señales neurales y hormonales que llegan a los miocitos cardiacos.
- El gasto cardiaco aumenta de modo impresionante durante el ejercicio.
- En la insuficiencia cardiaca, la fracción de expulsión del corazón se reduce por la contractilidad anómala en la sístole o por la disminución del llenado durante la diástole; esto hace que el suministro sanguíneo sea insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Al principio, esto se manifiesta sólo durante el ejercicio, pero al final el corazón no es capaz de proveer el flujo sanguíneo suficiente ni siquiera en reposo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El segundo ruido cardiaco se produce por
   A) cierre de las válvulas aórtica y pulmonar.
   B) variaciones en la pared ventricular durante la sístole.
   C) llenado ventricular.
   D) cierre de las válvulas mitral y tricúspide.
   E) flujo retrógrado en la vena cava.
2. El cuarto ruido cardiaco se produce por
   A) cierre de las válvulas aórtica y pulmonar.
   B) variaciones en la pared ventricular durante la sístole.
   C) llenado ventricular.
   D) cierre de las válvulas mitral y tricúspide.
   E) flujo retrógrado en la vena cava.
3. La muesca dicrótica en la curva de presión aórtica se produce por
   A) cierre de la válvula mitral.
   B) cierre de la válvula tricúspide.
   C) cierre de la válvula aórtica.
   D) cierre de la válvula pulmonar.
   E) llenado rápido del ventrículo izquierdo.
4. Durante el ejercicio, un varón consume 1.8 L de oxígeno por minuto. Su contenido arterial de oxígeno es 190 ml/L y el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta es de 134 ml/L. Su gasto cardiaco aproximado es de
   A) 3.2 L/min.
   B) 16 L/min.
   C) 32 L/min.
   D) 54 L/min.
   E) 160 ml/min.
5. El trabajo que realiza el ventrículo izquierdo es mucho mayor al efectuado por el ventrículo derecho porque en el izquierdo
   A) la contracción es más lenta.
   B) la pared es más gruesa.
   C) el volumen por latido es mayor.
   D) la precarga es mayor.
   E) la poscarga es mayor.
6. La ley cardiaca de Starling
   A) no opera en el corazón insuficiente.
   B) no actúa durante el ejercicio.
   C) explica el aumento de la frecuencia cardiaca producido por el ejercicio.
   D) explica el aumento del gasto cardiaco que aparece cuando aumenta el retorno venoso.
   E) explica el aumento del gasto cardiaco cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Hunter JD, Doddi M: Sepsis and the heart. Br J Anaesth 2010;104:3.

Leach JK, Priola DV, Grimes LA, Skipper BJ: Shortening deactivation of cardiac muscle: Physiological mechanisms and clinical implications. J Investig Med 1999;47:369.

Overgaard CB, Dzavik V: Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. Circulation 2008;118:1047.

Wang J, Nagueh SF: Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. Circulation 2009;119:1146.

La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático

CAPÍTULO

31

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes de la sangre y la linfa, sus orígenes y la función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno en los eritrocitos.
- Comprender la base molecular de los grupos sanguíneos y las razones de las reacciones a la transfusión.
- Delinear el proceso de la hemostasis que limita la pérdida sanguínea cuando se dañan los vasos sanguíneos y las consecuencias adversas de la trombosis intravascular.
- Identificar los tipos de sangre y vasos linfáticos que conforman el sistema circulatorio, así como la regulación y la función de sus principales tipos celulares constitutivos.
- Describir cómo los principios físicos dictan el flujo sanguíneo y la linfa por el organismo.
- Comprender las bases de los métodos usados para medir el flujo y la presión sanguíneos en varios segmentos vasculares.
- Comprender las bases de los estados patológicos en los que los componentes de la sangre y la vasculatura presentan anomalías, regulación alterada, o ambas.

INTRODUCCIÓN

El **sistema circulatorio** aporta oxígeno y las sustancias absorbidas en el tubo digestivo a los tejidos, regresa dióxido de carbono a los pulmones y otros productos del metabolismo a los riñones; participa en la regulación de la temperatura corporal, y distribuye hormonas y otros agentes reguladores de la función celular. La sangre, portadora de estas sustancias, circula por un sistema cerrado de vasos sanguíneos bombeada por el corazón. Desde el ventrículo izquierdo, la sangre se bombea por arterias y arteriolas hacia los capilares, donde se equilibra con el líquido intersticial. Los capilares drenan a las venas y la sangre regresa a la aurícula derecha. Parte del líquido de los tejidos entra en otro sistema de vasos cerrados, los linfáticos, que vacían la linfa por el conducto torácico en el conducto linfático derecho y de allí al sistema venoso. La circulación está controlada por múltiples sistemas reguladores que en general mantienen el flujo sanguíneo adecuado en todos los órganos cuando es posible, pero en particular en corazón y cerebro.

La sangre fluye sobre todo a causa del movimiento anterógrado que le imparte el bombeo cardiaco, aunque en el caso de la circulación sistémica, la recuperación diastólica de las paredes arteriales, la compresión de las venas por los músculos esqueléticos durante el ejercicio y la presión negativa en el tórax en el curso de la inspiración también empujan la sangre al frente. La resistencia al flujo depende en menor grado de la viscosidad sanguínea, pero sobre todo del diámetro de los vasos, en particular de las arteriolas. El flujo sanguíneo en cada tejido está controlado por mecanismos locales químicos y generales, nerviosos y humorales, que dilatan o constriñen los vasos en el tejido. Toda la sangre fluye por los pulmones, pero la circulación sistémica se compone de múltiples circuitos distintos en paralelo (fig. 31-1). Esta disposición permite amplias variaciones en el flujo sanguíneo regional sin cambiar el flujo sistémico total.

Este capítulo se refiere a la sangre y la linfa, así como las múltiples funciones de las células que contienen. Asimismo, se describen los principios generales que se aplican a todas las partes de la circulación, la presión y el flujo en la circulación sistémica. Los mecanismos homeostáticos que ajustan el flujo son el tema del capítulo 32. Las características especiales de la circulación pulmonar y renal se tratan en los capítulos 34 y 37. Por otra parte, la función de la sangre como portadora de muchas células efectoras inmunitarias no se describe aquí, sino en el capítulo 3.

SANGRE COMO FLUIDO CIRCULATORIO

La sangre consiste en un líquido rico en proteína conocido como plasma, en el que están suspendidos los elementos celulares: leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El volumen total normal de sangre circulante es cercano a 8% del peso corporal (5 600 ml en un varón de 70 kg). Cerca de 55% de este volumen es plasma.

MÉDULA ÓSEA

En el adulto, los eritrocitos, muchos leucocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea. En el feto, las células sanguíneas también se generan en el hígado y el bazo; en adultos, esta **hemopoyesis extramedular** ocurre en enfermedades en las cuales la médula ósea se destruye o experimenta fibrosis. En niños, las células sanguíneas se producen de manera activa en las cavidades medulares de todos los huesos. Hacia los 20 años de edad se pierde la actividad hemopoyética en la médula en las cavidades de los huesos largos, excepto la parte superior del húmero y el fémur (fig. 31-2). La médula celular activa se denomina **médula roja**; la médula inactiva está infiltrada con grasa y se llama **médula amarilla**.

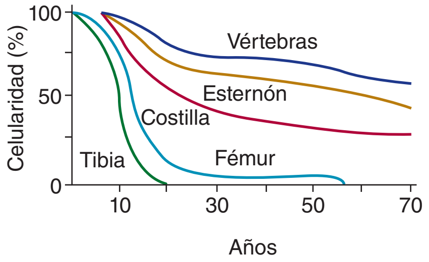


FIGURA 31-2 Cambios en la celularidad de la médula ósea en varios huesos con la edad. El 100% corresponde al grado de celularidad al nacer. (Con autorización de Whitby LEH, Britton CJC: *Disorders of the Blood*. 10th ed. Churchill Livingstone, 1969.)

La médula ósea en realidad es uno de los órganos más grandes del cuerpo, el cual se aproxima en tamaño y peso al hígado. También es uno de los más activos. En condiciones normales, 75% de las células presentes en la médula ósea pertenece a la serie mieloide productora de leucocitos y sólo 25% está conformado por eritrocitos en maduración, aunque hay una cifra mayor de 500 veces de eritrocitos que de leucocitos en la circulación. Esta diferencia en la médula ósea refleja que la vida promedio de los leucocitos es corta, en tanto la de los eritrocitos es prolongada.

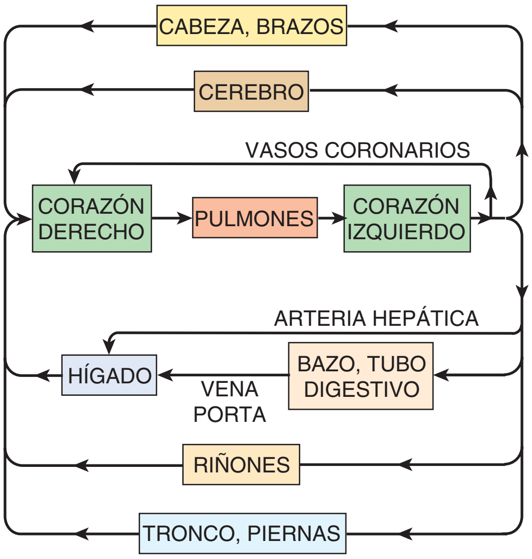


FIGURA 31-1 Diagrama de la circulación en el adulto.

Las **células madre hematopoyéticas** (**HSC**) son células medulares capaces de generar todos los tipos de células sanguíneas. Se diferencian en uno u otro tipo de células madre dirigidas (**células progenitoras**). A su vez, éstas forman diferentes tipos de células sanguíneas. Hay reservas separadas de células progenitoras para megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, eosinófilos y para basófilos; los neutrófilos y los monocitos provienen de una célula precursora común. Las células madre de la médula ósea son fuente de los osteoclastos (cap. 21), células de Kupffer (cap. 28), mastocitos, células dendríticas y células de Langerhans. Las células madre hematopoyéticas son pocas en número, pero capaces de restituir por completo la médula ósea cuando se inyectan en un hospedador cuya propia médula ósea fue destruida por completo.

Las células madre hematopoyéticas provienen de células madre totipotentes no diferenciadas, que pueden estimularse para dar origen a cualquier célula del organismo. Los adultos tienen pocas de éstas, pero son más fáciles de obtener de blastocistos de embriones. No es de sorprender el inmenso interés surgido por la investigación con células madre debido a su potencial para regenerar tejidos enfermos; no obstante, hay aspectos éticos implicados y no cabe duda que continuará el debate sobre estos temas.

LEUCOCITOS

En situaciones normales, la sangre humana contiene 4 000 a 11 000 leucocitos por microlitro (cuadro 31-1). De éstos, los **granulocitos** (**leucocitos polimorfonucleares** [**PMN**]) son los más numerosos. Los granulocitos jóvenes tienen núcleo con forma de herradura, el cual se vuelve multilobulado conforme la célula madura (fig. 31-3).

CUADRO 31-1 Concentraciones normales de los elementos celulares en la sangre humana

Célula	Células/μl (promedio)	Intervalo normal aproximado	Porcentaje de leucocitos totales
Leucocitos totales	9 000	4 000-11 000	…
Granulocitos			
Neutrófilos	5 400	3 000-6 000	50-70
Eosinófilos	275	150-300	1-4
Basófilos	35	0-100	0.4
Linfocitos	2 750	1 500-4 000	20-40
Monocitos	540	300-600	2-8
Eritrocitos			
Mujeres	4.8×10^6	…	…
Varones	5.4×10^6	…	…
Plaquetas	300 000	200 000-500 000	…

La mayoría de estas células contiene gránulos neutrofílicos (**neutrófilos**), pero unos cuantos poseen gránulos que se tiñen con pigmentos ácidos (**eosinófilos**) y algunos presentan gránulos basofílicos (**basófilos**). Los otros dos tipos celulares normales de la sangre periférica son los **linfocitos**; éstos tienen grandes núcleos redondos y citoplasma escaso, y los **monocitos**, que muestran citoplasma abundante sin gránulos y núcleos con forma de riñón (fig. 31-3). En conjunto, estas células brindan al organismo las defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias, ya descritas en el capítulo 3.

PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños cuerpos granulados que se agregan en sitios de lesión vascular. Carecen de núcleo y miden 2 a 4 μm de diámetro (fig. 31-3). Hay cerca de 300 000/μl de sangre circulante, y su vida media normal es de cuatro días. Los **megacariocitos**, células gigantes en la médula ósea, dan origen a las plaquetas mediante la separación de fragmentos de citoplasma que expulsan a la circulación. Entre 60 y 75% de las plaquetas expulsadas de la médula se halla en la sangre circulante; el resto se encuentra sobre todo en el bazo. La esplenectomía produce aumento del recuento plaquetario (**trombocitosis**).

ERITROCITOS

Los **eritrocitos** (hematíes) transportan hemoglobina en la sangre. Son discos bicóncavos (fig. 31-4) generados en la médula ósea. En mamíferos, pierden su núcleo antes de salir a la circulación. En seres humanos, en promedio sobreviven en la sangre circulante por 120 días. La cifra promedio de eritrocitos es de 5.4 millones/μl en varones y de 4.8 millones/μl en mujeres. El número de eritrocitos también es expresado en forma conveniente por el llamado **hematócrito** o porcentaje del volumen ocupado por los eritrocitos en la sangre. Cada eritrocito humano mide alrededor de 7.5 μm de diámetro y 2 μm de grosor; contiene alrededor de 29 pg de hemoglobina (cuadro 31-2). Por lo tanto, existen aproximadamente 3×10^{13} eritrocitos y casi 900 g de hemoglobina en la sangre circulante de un varón adulto (fig. 31-5).

El control por retroalimentación de la eritropoyesis mediante la eritropoyetina se describe en el capítulo 38; en la figura 31-3 se muestra la función de las interleucinas (IL) 1, 3 y 6, así como del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en el desarrollo de las células madre eritroides.

FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un filtro sanguíneo importante que elimina eritrocitos viejos o alterados. También contiene muchas plaquetas y desempeña una función importante en el sistema inmunitario. Los eritrocitos anómalos se eliminan si no son tan flexibles como los normales y, por consiguiente, sin habilidad para comprimirse para pasar por las hendiduras entre las células endoteliales que recubren los senos esplénicos (Recuadro clínico 31-1).

HEMOGLOBINA

El pigmento rojo portador de oxígeno en los eritrocitos de los vertebrados es la **hemoglobina**, una proteína con un peso molecular de 64 450. Esta sustancia es una molécula globular formada por cuatro subunidades (fig. 31-6). Cada subunidad posee una fracción **hem** conjugada con un polipéptido. La molécula hem es un derivado de la porfirina que contiene hierro (fig. 31-7). En conjunto, los polipéptidos se conocen como la porción **globina** de la molécula de hemoglobina. Hay dos pares de polipéptidos en cada molécula de esta última. En la hemoglobina normal del ser humano adulto (**hemoglobina A**), los dos polipéptidos se llaman cadenas α y cadenas β. Por tanto, la hemoglobina A se designa como $\alpha_2\beta_2$. No toda la hemoglobina de la sangre de los adultos normales es de tipo A. Cerca de 2.5% de la hemoglobina es de tipo A_2, en la cual las cadenas β se sustituyen por cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$). Las cadenas δ contienen 10 residuos de aminoácidos que difieren de los que hay en las cadenas β.

Existen pequeñas cantidades de derivados de la hemoglobina A, muy relacionados con ésta, los cuales se hallan glucosilados. Una de ellas, la hemoglobina A_{1g} (HbA_{1c}) tiene una molécula de glucosa unida a la valina terminal en cada cadena β, y posee interés especial porque aumenta en la sangre de sujetos con diabetes mellitus mal controlada (capítulo 24) y se cuantifica clínicamente como marcadora de la evolución de la enfermedad en el diabético, la eficacia del tratamiento o ambos factores.

REACCIONES DE LA HEMOGLOBINA

El oxígeno se une a la molécula de Fe^{2+} en la fracción hem de la hemoglobina para formar **oxihemoglobina**. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se modifica con el pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los eritrocitos. El 2,3-difosfoglicerato y los radicales H^+ compiten con el oxígeno

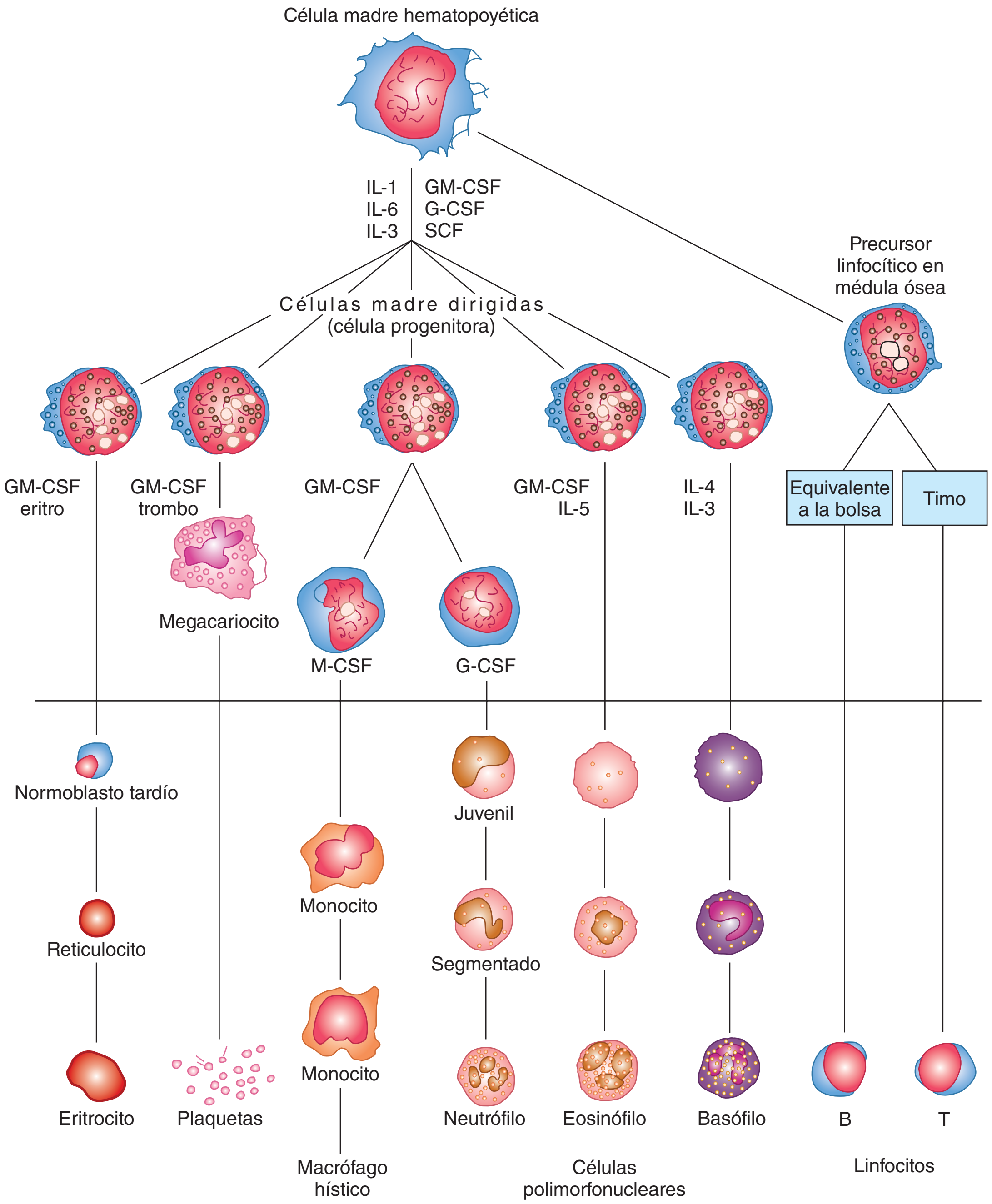

Célula madre hematopoyética
IL-1
IL-6
IL-3
GM-CSF
G-CSF
SCF
Células madre dirigidas
(célula progenitora)
Precursor linfocítico en médula ósea
GM-CSF eritro
GM-CSF trombo
GM-CSF
GM-CSF IL-5
IL-4 IL-3
Equivalente a la bolsa
Timo
Megacariocito
M-CSF
G-CSF
Normoblasto tardío
Juvenil
Monocito
Reticulocito
Segmentado
Monocito
Eritrocito
Plaquetas
Neutrófilo
Eosinófilo
Basófilo
B
T
Macrófago hístico
Células polimorfonucleares
Linfocitos

FIGURA 31-3 **Desarrollo de los diversos elementos formes de la sangre a partir de células de la médula ósea.** Las células debajo de la línea horizontal se encuentran en la sangre periférica normal. Se indican los principales sitios de acción de la eritropoyetina (eritro) y los diversos factores estimuladores de colonias (CSF) que estimulan la diferenciación de los componentes. G, granulocito; M, macrófago; IL, interleucina; trombo, trombopoyetina; SCF, factor de células madre.

por la unión con la hemoglobina desoxigenada, lo cual reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno mediante el cambio en las posiciones de las cuatro cadenas peptídicas (estructura cuaternaria). Los detalles de la oxigenación y la desoxigenación de la hemoglobina, así como el desempeño fisiológico de estas reacciones en el transporte del oxígeno se describen en el capítulo 35.

Cuando la sangre se expone a varios fármacos y otros agentes oxidantes, ya sea *in vitro* o *in vivo*, el hierro ferroso (Fe^{2+}) que forma parte de la molécula se transforma en hierro férrico (Fe^{3+}), con lo cual se forma **metahemoglobina**. Ésta es de color oscuro y, cuando se encuentra en grandes cantidades en la circulación, produce una coloración oscura en la piel parecida a la cianosis (cap. 35). Es normal que haya alguna oxidación de la hemoglobina en metahemoglobina, pero un sistema enzimático de los eritrocitos, el sistema de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADH)-metahemoglobina reductasa, convierte la metahemoglobina de nuevo en hemoglobina. La ausencia congénita de este sistema es una causa de metahemoglobinemia hereditaria.

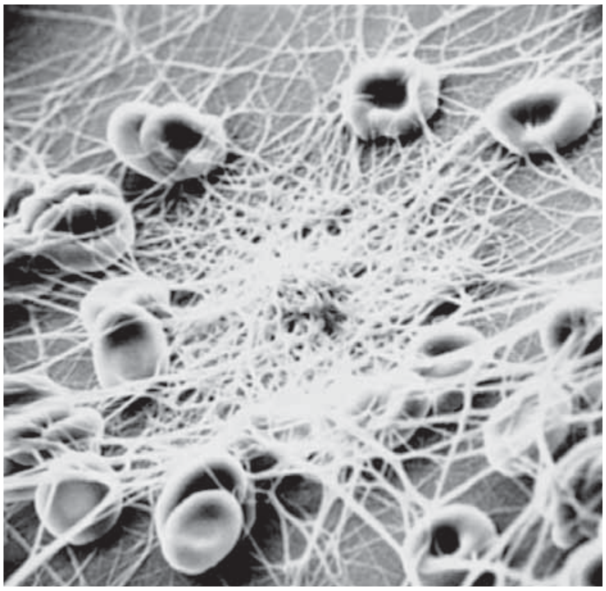


FIGURA 31-4 Eritrocitos humanos y fibrillas de fibrina. Se colocó sangre sobre una superficie de cloruro de polivinilo, se fijó y se fotografió con un microscopio electrónico de barrido. Reducida de ×2 590. (Por cortesía de NF Rodman.)

El monóxido de carbono reacciona con la hemoglobina para formar **monoxihemoglobina de carbono** (**carboxihemoglobina**). La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es mucho menor que su afinidad por el monóxido de carbono, el cual, por consiguiente, desplaza al oxígeno en la hemoglobina y reduce la capacidad sanguínea para transportar oxígeno (cap. 35).

CUADRO 31-2 Características de los eritrocitos humanos[a]

		Varón	Mujer
Hematócrito (Hct) (%)		47	42
Eritrocitos (RBC) ($10^6/\mu l$)		5.4	4.8
Hemoglobina (Hb) (g/100ml)		16	14
Volumen corpuscular medio (MCV) (fl)	$= \frac{Hct \times 10}{RBC\ (10^6/\mu l)}$	87	87
Hemoglobina corpuscular media (MCH) (pg)	$= \frac{Hb \times 10}{RBC\ (10^6/\mu l)}$	29	29
Concentración corpuscular media de hemoglobina (MCHC) (g/100 ml)	$= \frac{Hb \times 100}{Hct}$	34	34
Diámetro celular medio (MCD) (μm)	= diámetro promedio de 500 células en frotis	7.5	7.5

[a] Las células con volumen corpuscular medio >95 fl se denominan macrocitos; aquéllas con dicho volumen <80 fl se llaman microcitos; las células con hemoglobina corpuscular media <25 g/100 ml se consideran hipocrómicas.

fl, fentolitros.

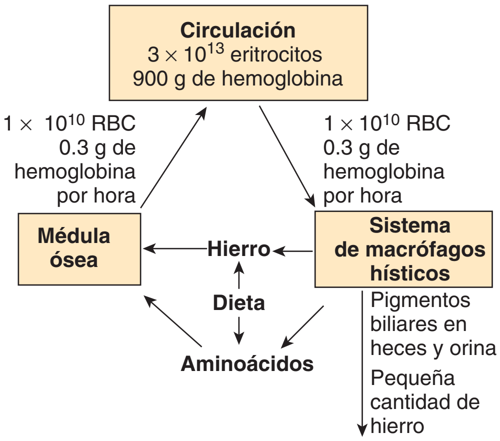


FIGURA 31-5 Formación y destrucción de eritrocitos. RBC, eritrocitos.

HEMOGLOBINA EN EL FETO

La sangre normal del feto humano contiene **hemoglobina fetal** (**hemoglobina F**). Su estructura es similar a la de la hemoglobina A, salvo que las cadenas β son sustituidas por cadenas γ; o sea que la hemoglobina F es $\alpha_2\gamma_2$. Las cadenas γ contienen 37 residuos de aminoácidos, pero difieren de los presentes en la cadena β. La hemoglobina fetal se sustituye por hemoglobina del adulto poco después del nacimiento (fig. 31-8). En algunas personas, no desaparece y persiste toda la vida. En el cuerpo, su contenido de oxígeno con una PO_2 determinada es mayor que el de la hemoglobina del adulto porque se une con menor avidez con 2,3-difosfoglicerato. La hemoglobina F es crucial para facilitar el desplazamiento de oxígeno de la circulación materna a la fetal, sobre todo en etapas avanzadas del embarazo, cuando aumentan las necesidades de oxígeno (cap. 33). En embriones jóvenes, hay, además, cadenas ζ y ε que forman la hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$). El cambio de una forma de hemoglobina a otra durante el desarrollo parece estar regulado en especial por la disponibilidad de oxígeno; la hipoxia relativa favorece la producción de hemoglobina F, tanto por efectos directos en la expresión del gen para globina como por el control del aumento de la producción de eritropoyetina.

SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA

El contenido sanguíneo promedio normal de hemoglobina es de 16 g/100 ml en varones y 14 g/100 ml en mujeres, toda dentro de los eritrocitos. En el cuerpo de un varón de 70 kg hay cerca de 900 g de hemoglobina; cada hora se generan 0.3 g de hemoglobina y se destruyen 0.3 g (fig. 31-5). La porción hem de la molécula de hemoglobina se sintetiza a partir de glicina y succinil-coenzima A (CoA) (Recuadro clínico 31-2).

CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

Cuando se destruyen los eritrocitos viejos en los macrófagos hísticos, la porción globina de la molécula de hemoglobina se separa y el hem se convierte en **biliverdina**. La enzima participante es un subti-

RECUADRO CLÍNICO 31-1

Fragilidad eritrocítica

Como otras células, los eritrocitos se encogen en soluciones con una presión osmótica mayor de la del plasma normal. En soluciones con presión osmótica menor, se hinchan, se vuelven esféricos en lugar de tener forma de disco y al final pierden su hemoglobina (**hemólisis**). La hemoglobina de los eritrocitos con hemólisis se disuelve en el plasma, el cual se colorea de rojo. Una solución de cloruro de sodio al 0.9% es isotónica con el plasma. Cuando la **fragilidad osmótica** es normal, los eritrocitos empiezan a sufrir hemólisis si se suspenden en solución salina al 0.5%; se produce lisis de 50% en solución salina al 0.40 a 0.42% y la lisis es completa en solución salina al 0.35%. En la **esferocitosis hereditaria** (ictericia hemolítica congénita), las células son esféricas en el plasma normal y sufren hemólisis con más facilidad que las células normales en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio. Los esferocitos anómalos también quedan atrapados y son destruidos en el bazo, lo que significa que la esferocitosis hereditaria es una de las causas más frecuentes de **anemia hemolítica hereditaria**. La esferocitosis se genera por mutaciones en las proteínas que conforman el esqueleto de la membrana del eritrocito, las cuales, en circunstancias normales, mantienen la forma y la flexibilidad de la membrana eritrocítica, incluida la **espectrina**, la banda proteínica 3 transmembrana y la proteína fijadora **anquirina**. Los eritrocitos también pueden ser objeto de hemólisis por fármacos (sobre todo penicilina y sulfa) e infecciones. La susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis por estos compuestos aumenta por la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que cataliza el paso inicial en la oxidación de la glucosa por la vía del monofosfato de hexosa (cap. 1). Esta vía genera fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADPH), que es necesario para conservar la fragilidad normal de los eritrocitos. La deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa también inhibe la destrucción de bacterias mediante los granulocitos y predispone a infecciones graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Algunos casos graves de esferocitosis hereditaria se tratan por medio de esplenectomía, pero conlleva algunos riesgos como septicemia. Los casos menos graves se tratan con la administración de ácido fólico como complemento alimentario, transfusiones de sangre o con ambos procedimientos. El tratamiento de otras formas de la anemia hemolítica depende de la causa básica. Algunas son de carácter autoinmunitario, y se benefician de la corticoterapia.

po de la hem oxigenasa (fig. 28-4), y se forma monóxido de carbono en el proceso. El monóxido de carbono (CO) quizá sea un mensajero intracelular, como el óxido nítrico (caps. 2 y 3). En los seres humanos, casi toda la biliverdina se convierte en **bilirrubina** y se excreta en la bilis (cap. 28). El hierro de la molécula hem se reutiliza para la síntesis de hemoglobina.

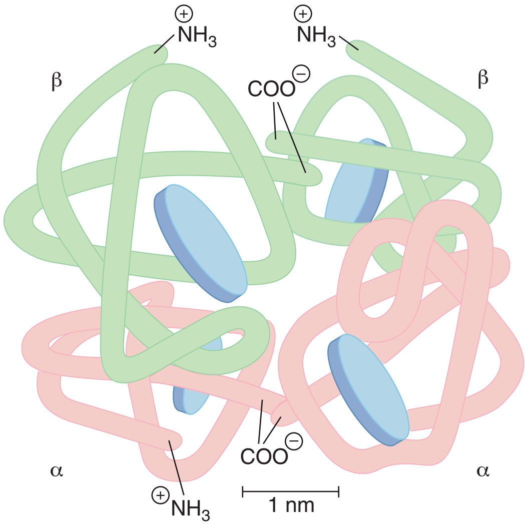


FIGURA 31-6 Esquema de una molécula de hemoglobina A, donde se muestran las cuatro subunidades. Hay dos cadenas polipeptídicas α y dos β, cada una con una fracción hem. Estas fracciones están representadas por los discos. (Con autorización de Harper HA y cols.: *Physiologische Chemie*. Springer, 1975.)

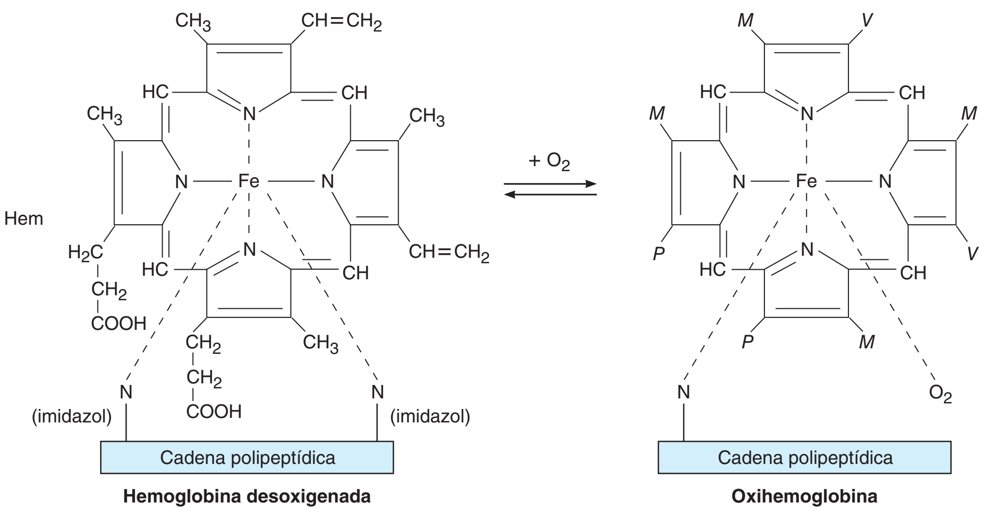
La exposición de la piel a la luz blanca convierte la bilirrubina en lumirrubina, cuya vida media es más corta que la de la bilirrubina. La **fototerapia** (exposición a la luz) es valiosa en el tratamiento de los lactantes con ictericia consecutiva a hemólisis. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina; si el organismo pierde sangre y no se corrige la deficiencia de hierro, se genera **anemia ferropriva**.

TIPOS SANGUÍNEOS

Las membranas de los eritrocitos humanos contienen diversos **antígenos de grupo sanguíneo**, también llamados **aglutinógenos**. Los más importantes y mejor conocidos son los antígenos A y B, pero hay muchos más.

SISTEMA ABO

Los antígenos A y B se heredan como dominantes mendelianos y las personas se clasifican en cuatro **tipos sanguíneos** principales con base en ellos. Los individuos con tipo A tienen el antígeno A; aquéllos con tipo B, el antígeno B; los de tipo AB poseen ambos y, el tipo O, no tiene ninguno. Los antígenos A y B son oligosacáridos complejos que difieren en su azúcar terminal. Un gen *H* codifica una fucosa transferasa que agrega una fucosa terminal, que forma el antígeno H, casi siempre presente en personas de todos los tipos sanguíneos (fig. 31-9). Los sujetos con tipo A también expresan una segunda transferasa que cataliza la colocación de una *N*-acetilgalactosamina terminal en el antígeno H, mientras los individuos con tipo B expresan una transferasa que coloca una galactosa terminal. Las personas con tipo AB muestran ambas transferasas; aquéllas con tipo O, carecen de ambas, por lo que persiste el tipo H.



CH3
CH=CH2
HC
CH
CH3
CH3
N
Fe
N
N
N
Hem
H2C
CH2
COOH
HC
CH
CH=CH2
CH2
CH2
COOH
CH3
N
(imidazol)
N
(imidazol)
Cadena polipeptídica
Hemoglobina desoxigenada
+ O2
M
V
HC
CH
M
M
N
Fe
N
N
N
P
V
HC
CH
P
M
N
O2
Cadena polipeptídica
Oxihemoglobina

FIGURA 31-7 **Reacción de hem con el oxígeno.** Las abreviaturas M, V y P se refieren a los grupos mostrados en la molécula a la izquierda.

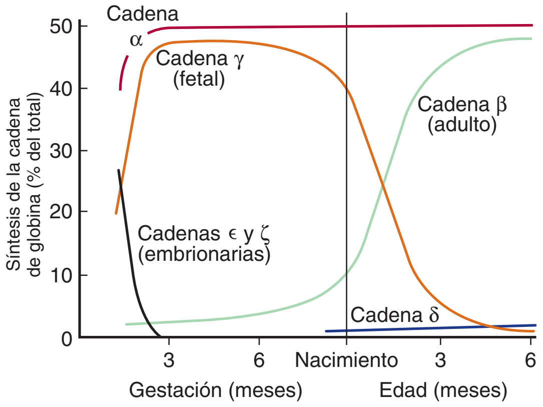
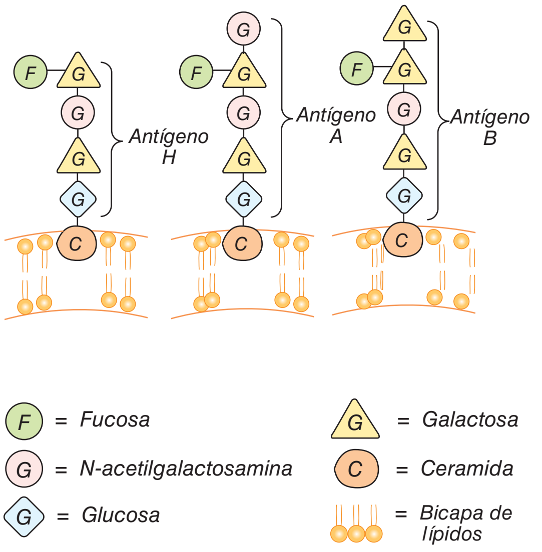


FIGURA 31-8 **Desarrollo de las cadenas de hemoglobina humana.** La gráfica indica la rapidez normal de síntesis de las cadenas de hemoglobina en el feto y la forma en que cambian después del nacimiento.



F
G
G
G
G
C
Antígeno H
Antígeno A
Antígeno B
F = Fucosa
G = N-acetilgalactosamina
G = Glucosa
G = Galactosa
C = Ceramida
= Bicapa de lípidos

FIGURA 31-9 **Antígenos del sistema ABO en la superficie de los eritrocitos.**

Los anticuerpos contra los aglutinógenos de los eritrocitos se llaman **aglutininas**. Con frecuencia, hay antígenos similares a A y B en las bacterias intestinales y tal vez también en alimentos a los cuales se exponen los recién nacidos. Por tanto, los lactantes pronto desarrollan anticuerpos contra los antígenos que no están presentes en sus propias células. Así, las personas con tipo A generan anticuerpos anti-B; las de tipo B, anticuerpos anti-A; los sujetos con tipo O, ambos anticuerpos y, quienes tienen sangre tipo AB, no desarrollan ninguno (cuadro 31-3). Cuando el plasma de una persona tipo A se mezcla con eritrocitos tipo B, los anticuerpos anti-B hacen que los eritrocitos tipo B se aglomeren (aglutinen), como se muestra en la figura 31-10. Las otras reacciones de aglutinación originadas por el plasma y los eritrocitos incompatibles se resumen en el cuadro 31-3. La **tipificación sanguínea** se realiza mediante la mezcla en un portaobjetos de los eritrocitos del individuo con antisueros que contienen las diversas aglutininas, y se observa si hay aglutinación.

REACCIONES A LA TRANSFUSIÓN

Cuando un individuo recibe una transfusión sanguínea de un tipo incompatible con el suyo, o sea que posee aglutininas contra los eritrocitos que recibe, se producen peligrosas **reacciones hemolíticas a la transfusión**. El plasma de la transfusión casi siempre se diluye en

CUADRO 31-3 **Resumen del sistema ABO**

Tipo sanguíneo	Aglutininas en plasma	Frecuencia en Estados Unidos (%)	El plasma aglutina eritrocitos de tipo:
O	Anti-A, anti-B	45	A, B, AB
A	Anti-B	41	B, AB
B	Anti-A	10	A, AB
AB	Ninguna	4	Ninguno

RECUADRO CLÍNICO 31-2

Anomalías en la producción de hemoglobina

Hay dos tipos principales de trastornos hereditarios de la hemoglobina en los seres humanos; las **hemoglobinopatías**, en las que se producen cadenas polipeptídicas de globina alteradas y, las **talasemias**, así como los trastornos relacionados, en los cuales las cadenas tienen estructura normal, pero se generan en cantidades disminuidas o nulas por anomalías en la porción reguladora de los genes para globina. Los genes mutantes que causan la síntesis de hemoglobina anormal son muy frecuentes; se han descrito más de 1 000 hemoglobinas anómalas en seres humanos. En uno de los ejemplos más frecuentes, la hemoglobina S, las cadenas α son normales, pero en las cadenas β se sustituye un residuo de ácido glutámico por valina, que ocasiona **anemia de células falciformes (drepanocítica)** **(cuadro 31-4)**. Cuando el gen alterado heredado de uno de los padres dicta la formación de una hemoglobina anormal (o sea, cuando el individuo es heterocigoto), la mitad de la hemoglobina circulante es anómala y la otra mitad es normal. Si se heredan genes alterados idénticos de ambos padres, el sujeto es homocigoto y toda la hemoglobina es anormal. En teoría, es posible heredar dos hemoglobinas alteradas distintas, una del padre y otra de la madre. Los estudios de herencia y la distribución geográfica de las hemoglobinas anómalas hicieron posible, en algunos casos, decidir el gen mutante que la originó y aproximadamente cuánto tiempo antes ocurrió la mutación. En general, las mutaciones dañinas tienden a extinguirse, pero los genes mutantes que confieren rasgos con valor de supervivencia persisten y se diseminan en la población. Muchas de las hemoglobinas anormales son inocuas; no obstante, algunas tienen equilibrio alterado del oxígeno, mientras otras causan anemia. Por ejemplo, la hemoglobina S se polimeriza con presiones bajas de oxígeno y esto hace que los eritrocitos adquieran forma de media luna, sufran hemólisis y formen agregados que bloquean los vasos sanguíneos. El de las células falciformes es un ejemplo de gen que ha persistido y se ha diseminado en la población debido a su efecto beneficioso cuando se encuentra en forma heterocigótica. Dicho gen se originó en África y confiere resistencia a un tipo de paludismo. En algunas partes de África, 40% de la población es heterocigótica para la hemoglobina S. Existe una prevalencia correspondiente de 10% entre la población de raza negra en Estados Unidos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La hemoglobina F disminuye la polimerización de la hemoglobina S desoxigenada y la hidroxiurea estimula la producción de hemoglobina F en niños y adultos. Está probado que es un agente valioso para el tratamiento de la drepanocitosis. En personas con enfermedad drepanocítica grave se obtiene algún beneficio con el trasplante de médula ósea y también ha sido útil la administración de antibióticos con fin profiláctico. Las talasemias clínicamente importantes ocasionan anemia grave y obligan a menudo a la práctica repetida de transfusiones de sangre. Sin embargo, ellas conllevan el riesgo de sobrecarga de hierro y habrá que acompañarse de la administración de fármacos que quelan el hierro. También está en fase de exploración el trasplante de médula ósea para tratar las talasemias.

el del receptor, lo cual por lo común no causa aglutinación, incluso si el título de aglutininas contra las células del receptor es alto. Sin embargo, cuando el plasma del receptor tiene aglutininas contra los eritrocitos del donador, las células se aglutinan y sufren hemólisis. La hemoglobina libre sale al plasma. La gravedad de la reacción a la transfusión resultante varía desde un aumento menor asintomático en la concentración de bilirrubina plasmática, hasta ictericia grave con daño tubular renal que conduce a anuria y muerte.

En el cuadro 31-3, se resumen las incompatibilidades en el sistema ABO de grupos sanguíneos. Las personas con tipo AB son “receptores universales” porque no tienen aglutininas circulantes y pueden recibir sangre de cualquier tipo sin generar una reacción por incompatibilidad ABO. Los individuos tipo ABO son “donadores universales” porque carecen de antígenos A y B; por ello, la sangre tipo O puede proporcionarse a cualquier persona sin producir una reacción a la transfusión. Sin embargo, esto no significa que la sangre deba transfundirse alguna vez sin llevar a cabo pruebas cruzadas, salvo en las urgencias más extremas, ya que siempre existe la posibilidad de reacciones o sensibilización por incompatibilidad en sistemas distintos al ABO. En la prueba cruzada, los eritrocitos del donador se mezclan con el plasma del receptor en un portaobjetos y se revisa si ocurre aglutinación. Es recomendable verificar también la acción del plasma del donador en las células del receptor, aunque como se indicó antes, esto pocas veces es motivo de problemas.

Un procedimiento que se ha popularizado en fechas recientes es la extracción de la propia sangre del paciente mucho antes de una operación electiva, para luego infundir de nuevo esta sangre (**transfusión autóloga**) si se necesitara la transfusión durante el procedimiento. Con la administración de hierro, es posible extraer 1 000 a 1 500 ml en un periodo de tres semanas. La popularidad de almacenar la propia sangre se debe sobre todo al temor a la transmisión de enfermedades infecciosas por la transfusión heteróloga, pero por supuesto otra ventaja es la eliminación del riesgo de las reacciones a la transfusión.

HERENCIA DE LOS ANTÍGENOS A Y B

Los antígenos A y B se heredan como alelomorfos mendelianos, A y B son dominantes. Por ejemplo, una persona con sangre tipo B puede haber heredado un antígeno B de cada uno de los padres o un

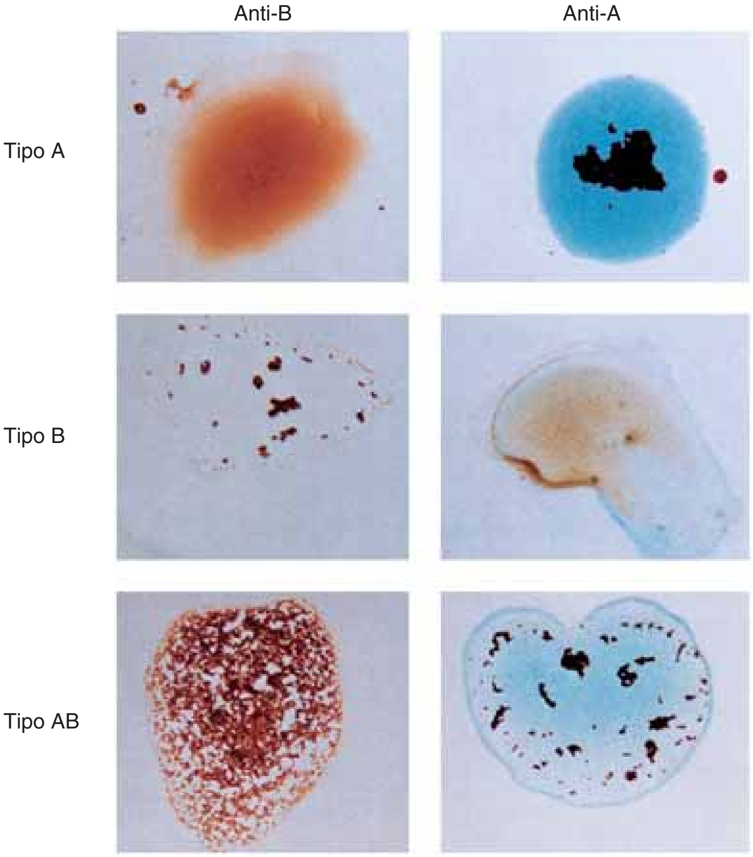


FIGURA 31-10 **Aglutinación de eritrocitos en plasma incompatible.**

antígeno B de uno y el rasgo O del otro; por ende, un sujeto con **fenotipo** B tal vez posea **genotipo** BB (**homocigótico**) o BO (**heterocigótico**).

Cuando se conocen los tipos sanguíneos de los padres, pueden señalarse los genotipos posibles de sus hijos. Si ambos progenitores son tipo B, quizá tengan hijos con genotipo BB (antígeno B de ambos padres), BO (antígeno B de uno de los progenitores, O del otro padre heterocigótico) u OO (rasgo O de ambos padres, los dos heterocigóticos). Cuando se conocen los tipos sanguíneos de la madre y el del hijo, la tipificación permite demostrar que un sujeto no puede ser el

CUADRO 31-4 **Composición parcial de aminoácidos de la cadena β humana normal y algunas hemoglobinas con cadenas β anormales**[a]

	Posiciones en la cadena polipeptídica de hemoglobina						
Hemoglobina	**1 2 3**	**6 7**	**26**	**63**	**67**	**121**	**146**
A (normal)	Val-His-Leu	Glu-Glu	Glu	His	Val	Glu	His
S (drepanocitos)		Val					
C		Lys					
$G_{\text{San José}}$		Gly					
E			Lys				
$MS_{\text{Saskatoon}}$				Tyr			
$M_{\text{Milwaukee}}$					Glu		
O_{Arabia}						Lys	

[a] Otras hemoglobinas tienen cadenas α anormales. Las hemoglobinas anormales con similitud electroforética, pero con diferencias ligeras en la composición se expresan con la misma letra y un subíndice que indica la ubicación geográfica en la que se descubrieron; por eso $M_{\text{Saskatoon}}$ y $M_{\text{Milwaukee}}$.

padre, aunque es imposible comprobar que él lo sea. El valor predictivo aumenta si la tipificación sanguínea de las partes concernientes incluye identificación de otros antígenos aparte de los aglutinógenos ABO. Con el uso de la huella de ácido desoxirribonucleico (DNA) (cap. 1), la tasa de exclusión de paternidad se eleva hasta cerca de 100%.

OTROS AGLUTINÓGENOS

Además del sistema de antígenos ABO, en los eritrocitos humanos, hay sistemas como Rh, MNS, Lutheran, Kell, Kidd y muchos otros. Se conocen cerca de 500 mil millones de fenotipos para grupo sanguíneo y, como no hay duda de la existencia de antígenos no descubiertos, se calcula que el número de fenotipos en realidad es una cifra cercana al nivel de billones.

El número de grupos sanguíneos en animales es tan grande como en los seres humanos. Una pregunta interesante es por qué se desarrolló y ha persistido este grado de polimorfismo a lo largo de la evolución. Algunas enfermedades son más frecuentes en personas con un tipo sanguíneo que otro, pero las diferencias no son grandes. Por lo tanto, se desconoce el significado de un código de reconocimiento de esta complejidad.

GRUPO Rh

Además de los antígenos ABO, los del sistema Rh son los de mayor importancia clínica. El factor Rh, nombrado por el mono *Rhesus*, porque se estudió por primera vez en la sangre de este animal, es un sistema compuesto sobre todo por los antígenos C, D y E, aunque en realidad contiene muchos más. A diferencia de los antígenos ABO, el sistema no se ha detectado en elementos distintos a los eritrocitos. D es, por mucho, el componente más antigénico y el término Rh-positivo como se usa, significa que el individuo tiene aglutinógeno D. La proteína D no está glucosilada y su función se desconoce. El sujeto Rh-negativo no posee antígeno D y desarrolla la aglutinina anti-D cuando se le inyectan células D-positivas. El suero Rh para tipificación utilizado en las pruebas sanguíneas es suero anti-D. Ochenta y cinco por ciento de los caucásicos es D-positivo y 15% es D-negativo; más de 99% de los asiáticos es D-positivo. A diferencia de los anticuerpos del sistema ABO, los anticuerpos anti-D no se generan sin la exposición de un individuo D-negativo a los eritrocitos D-positivos por transfusión o entrada de sangre fetal a la circulación materna. Sin embargo, las personas D-negativas que recibieron una transfusión de sangre D-positiva (incluso años antes) pueden presentar títulos anti-D apreciables y, por tanto, quizá generen reacciones a la transfusión cuando reciben de nuevo sangre D-positiva.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

Otra complicación por incompatibilidad Rh surge cuando una madre Rh-negativa porta un feto Rh-positivo. Pequeñas cantidades de sangre fetal se escapan a la circulación materna al momento del parto y algunas mujeres manifiestan títulos significativos de aglutininas anti-D durante el puerperio. En el siguiente embarazo, las aglutininas de la madre cruzan la placenta hasta el feto. Además, hay algunos casos de hemorragia maternofetal durante el embarazo y la sensibilización tal vez ocurra durante la gestación. En cualquier caso, cuando las aglutininas anti-Rh cruzan la placenta hasta el feto Rh-positivo, pueden causar hemólisis y varias modalidades de **enfermedad hemolítica del recién nacido** (**eritroblastosis fetal**). Si la hemólisis en el feto es grave, éste puede morir dentro del útero, o desarrollar anemia, ictericia grave y edema (**hidropesía fetal**). También es posible hallar **kernícterus**, un síndrome neurológico en el cual la bilirrubina no conjugada se deposita en los ganglios basales, sobre todo si el parto se complica por un periodo de hipoxia. La bilirrubina rara vez penetra al cerebro en los adultos, pero sí lo hace en los lactantes con eritroblastosis, tal vez en parte porque la barrera hematoencefálica es más permeable en la lactancia. Sin embargo, las razones principales del aumento importante de la concentración de bilirrubina no conjugada en este trastorno son que la producción se incrementa, pero el sistema para conjugar la bilirrubina aún no madura.

Cerca de 50% de los individuos Rh-negativos está sensibilizado (producen títulos anti-Rh) por transfusión de sangre Rh-positiva. Como la sensibilización de madres Rh-negativas al llevar un feto Rh-positivo casi siempre ocurre en el parto, por lo general el primer hijo es sano. Sin embargo, la enfermedad hemolítica ocurre en casi 17% de los fetos Rh-positivos hijos de madres Rh negativas que ya estuvieron embarazadas una o más veces con fetos Rh-positivos. Por fortuna, casi siempre es posible impedir la sensibilización la primera vez mediante la utilización de una dosis única de anticuerpos anti-Rh en forma de inmunoglobulina Rh durante el puerperio. Esta inmunización pasiva no daña a la madre y está demostrado que evita la formación activa de anticuerpos en la madre. En las clínicas obstétricas, la institución de este tratamiento como medida habitual a las mujeres Rh-negativas que dieron a luz un lactante Rh-positivo, ha reducido la incidencia general de enfermedad hemolítica en más de 90%. Además, ya es posible la tipificación del Rh fetal con material obtenido por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, y el tratamiento con una pequeña dosis de suero inmune Rh previene la sensibilización durante el embarazo.

PLASMA

La porción líquida de la sangre, el **plasma**, es una solución notable que contiene una cantidad inmensa de iones, moléculas inorgánicas y moléculas orgánicas que transitan a varias partes del cuerpo o ayudan al transporte de otras sustancias. El volumen plasmático normal es cercano al 5% del peso corporal, alrededor de 3 500 ml en un varón de 70 kg. El plasma se coagula cuando reposa, sólo permanece líquido si se agrega un anticoagulante. Si se permite que la sangre entera coagule y se retira el coágulo, el líquido restante se llama **suero**. Este último posee la misma composición que el plasma, excepto por la eliminación del fibrinógeno y los factores de coagulación II, V y VIII (cuadro 31-5), y porque tiene mayor contenido de serotonina a causa de la desintegración de plaquetas durante la coagulación.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las proteínas plasmáticas consisten de fracciones de **albúmina, globulina** y de **fibrinógeno**. La mayoría de las paredes capilares es

CUADRO 31-5 Sistema para nombrar factores de coagulación sanguínea

Factor[a]	Nombres
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil, globulina aceleradora
VII	Proconvertina, SPCA, factor estable
VIII	Factor antihemofílico (AHF), factor antihemofílico A, globulina antihemofílica (AHG)
IX	Componente tromboplástico del plasma (PTC), factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prower
XI	Antecedente de tromboplastina em plasma (PTA), factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman, factor vidrio
XIII	Factor estabilizador de la fibrina, factor Laki-Lorand
HMW-K	Cininógeno de alto peso molecular, factor Fitzgerald
Pre-Ka	Precalicreína, factor Fletcher
Ka	Calicreína
PL	Fosfolípido plaquetario

[a] El factor VI no es una entidad separada y ya no se considera. SPCA, acelerador de la conversión de la protrombina en suero.

impermeable a las proteínas del plasma; por ello, ejercen una fuerza osmótica cercana a 25 mmHg a través de la pared capilar (**presión oncótica**; cap. 1), la cual atrae agua hacia la sangre. Las proteínas plasmáticas generan 15% de la propiedad amortiguadora de la sangre (cap. 39) por la ionización débil de sus grupos sustitutivos COOH y NH_2. En el pH plasmático normal de 7.40, la mayoría de las proteínas se halla en su forma aniónica (cap. 1). Algunas proteínas plasmáticas tienen funciones específicas (p. ej., anticuerpos y proteínas participantes en la coagulación sanguínea), en tanto que otras funcionan como portadoras de varias hormonas, otros solutos y fármacos.

ORIGEN DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Los anticuerpos circulantes se producen en los linfocitos. La mayor parte de las otras proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado. Estas proteínas y sus funciones principales se listan en el cuadro 31-6.

Los datos sobre el recambio de albúmina muestran que su síntesis tiene una función importante en la preservación de los valores normales. En seres humanos adultos normales, la concentración plasmática de albúmina es de 3.5 a 5.0 g/100 ml y la reserva total de albúmina intercambiable corresponde a 4.0 a 5.0 g/kg de peso corporal; 38 a 45% de esta albúmina es intravascular y gran parte del resto está en la piel. Cada día se desintegra entre 6 y 10% de la reserva intercambiable y la albúmina destruida se repone con la síntesis hepática de 200 a 400 mg/kg/día. Quizá la albúmina se traslade a zonas extravasculares mediante transporte vesicular a través de las paredes de los capilares (cap. 2). La síntesis de albúmina se regula de manera cuidadosa. Disminuye durante el ayuno y aumenta en trastornos, como la nefrosis, en la que se pierde una cantidad excesiva de esta proteína.

HIPOPROTEINEMIA

Las concentraciones de las proteínas plasmáticas se conservan durante la inanición, hasta que las reservas proteínicas del organismo están muy mermadas. Sin embargo, en la inanición prolongada y en síndromes con malabsorción a causa de enfermedades intestinales, las cifras de proteínas plasmáticas son bajas (**hipoproteinemia**). También se encuentran reducidas en la enfermedad hepática, ya que la síntesis hepática de proteínas disminuye y, en la nefrosis, porque se pierden grandes cantidades de albúmina en la orina. El descenso de la presión oncótica del plasma permite la aparición de edema. Casi nunca hay ausencia congénita de una u otra proteína plasmática. Un ejemplo de deficiencia congénita de proteína es la modalidad congénita de la **afibrinogenemia**, caracterizada por coagulación sanguínea alterada.

HEMOSTASIA

La **hemostasia** es el proceso por el cual se forman coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados que impide la pérdida de sangre mientras ésta se mantenga en estado líquido dentro del sistema vascular. Un conjunto de mecanismos sistémicos complejos interrelacionados opera para conservar el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación.

RESPUESTA A LA LESIÓN

Cuando un vaso sanguíneo pequeño se corta o daña, la lesión inicia una serie de fenómenos (fig. 31-11) que conducen a la formación de un coágulo. Éste sella la región dañada e impide la pérdida adicional de sangre. El fenómeno inicial es la constricción del vaso y luego la formación de un **tapón hemostático** temporal de plaquetas, el cual comienza cuando las plaquetas se unen con el colágeno y se agregan. Luego sigue la conversión del tapón en un coágulo definitivo. La constricción de una arteriola o arteria pequeña dañada tal vez sea tan intensa que se obstruya su luz, al menos por un tiempo. La vasoconstricción se debe a la serotonina y otros vasoconstrictores liberados de las plaquetas que se adhieren a las paredes de los vasos dañados.

MECANISMO DE COAGULACIÓN

La agregación reducida de plaquetas en el tapón temporal se une y se convierte en el coágulo definitivo con la **fibrina**. La formación de fibrina implica una cascada de reacciones enzimáticas y factores

CUADRO 31-6 Algunas de las proteínas sintetizadas por el hígado: actividades fisiológicas y propiedades

Nombre	Función principal	Características de fijación	Concentración en suero o plasma
Albúmina	Proteína transportadora; regulador osmótico	Hormonas, aminoácidos, esteroides, vitaminas, ácidos grasos	4 500-5 000 mg/100 ml
Orosomucoide	Incierta, tal vez participe en la inflamación		Trazas, aumenta en inflamación
Antiproteasa α_1	Inhibidora de tripsina y en general de proteasa	Proteasas en suero y secreciones hísticas	1.3-1.4 mg/100 ml
Fetoproteína α	Regulación osmótica, proteína fijadora y transportadora[a]	Hormonas, aminoácidos	Componente normal de sangre fetal
Macroglobulina α_2	Inhibidora de endoproteasas séricas	Proteasas	150-420 mg/100 ml
Antitrombina III	Inhibidora de proteasa del sistema intrínseco de coagulación	Unión 1:1 con proteasas	17-30 mg/100 ml
Ceruloplasmina	Transporte de cobre	Seis átomos de cobre/mol	15-60 mg/100 ml
Proteína C reactiva	Incierta, participa en la inflamación hística	Complemento C1q	<1 mg/100 ml; se eleva en inflamación
Fibrinógeno	Precursor de fibrina en la hemostasia		200-450 mg/100 ml
Haptoglobina	Fijadora, transporte de hemoglobina libre	Unión 1:1 con hemoglobina	40-180 mg/100 ml
Hemopexina	Se une con porfirinas, sobre todo con hem para su reciclado	1:1 con hem	50-100 mg/100 ml
Transferrina	Transporte de hierro	Dos átomos de hierro/mol	3.0-6.5 mg/100 ml
Apolipoproteína B	Ensamblado de partículas de lipoproteína	Portadora de lípidos	
Angiotensinógeno	Precursor del péptido presor angiotensina II		
Proteínas, factores de coagulación II, VII, IX, X	Coagulación sanguínea		20 mg/100 ml
Antitrombina C, proteína C	Inhibición de coagulación sanguínea		
Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I	Mediador de efectos anabólicos de la hormona del crecimiento	Receptor IGF-I	
Globulina transportadora de hormonas esteroides	Proteína transportadora de esteroides en sangre	Hormonas esteroides	3.3 mg/100 ml
Globulina transportadora de tiroxina	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	1.5 mg/100 ml
Transtiretina (prealbúmina de unión tiroidea)	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	25 mg/100 ml

[a] La función de la fetoproteína α es incierta, pero por su homología estructural con la albúmina, a menudo se le asignan estas funciones.

de coagulación numerados (cuadro 31-5). La reacción fundamental es la conversión de la proteína plasmática soluble fibrinógeno en la fibrina insoluble (fig. 31-12). El proceso incluye la liberación de dos pares de polipéptidos de cada molécula de fibrinógeno. La porción restante, el **monómero de fibrina**, se polimeriza con otras moléculas del monómero para constituir la **fibrina**. Al principio, esta última es una malla laxa de hebras entrelazadas. Mediante la formación de enlaces cruzados covalentes, se convierte en un agregado apretado (estabilización). Esta última reacción es catalizada por el factor XIII activado y requiere calcio.

La conversión del fibrinógeno en fibrina es catalizada por la trombina. Ésta es una proteasa de serina formada a partir de su precursor circulante, la protrombina, por acción del factor X activado. Tiene acciones adicionales, como la activación de plaquetas, células endoteliales y leucocitos mediante receptores conocidos como activados por proteinasa, que se hallan acoplados con proteína G.

El factor X se activa gracias a uno de dos sistemas, conocidos como intrínseco y extrínseco (fig. 31-12). La reacción inicial en el **sistema intrínseco** es la conversión del factor XII inactivo en factor XII activo (XIIa). Esta activación, catalizada por el cininógeno de alto peso molecular y la calicreína (cap. 32), puede producirse *in vitro* si se expone la sangre al vidrio o, *in vivo*, a causa de las fibras de colágeno subyacentes al endotelio. Luego, el factor XIIa activa al factor XI, y el factor XI hace lo propio con el IX. El factor IXa forma un

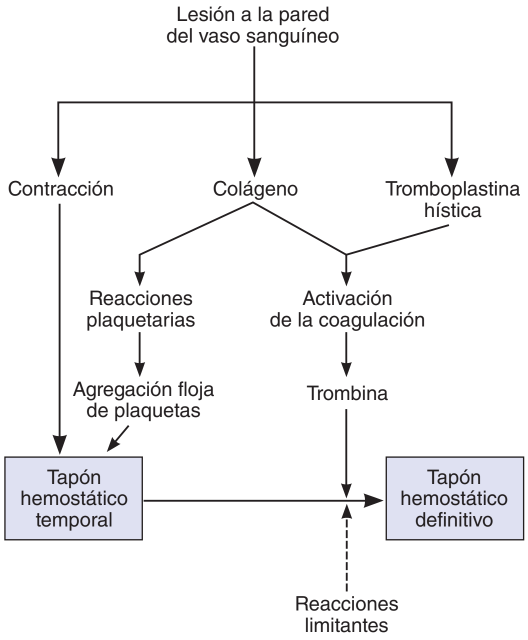

Lesión a la pared del vaso sanguíneo
Contracción
Colágeno
Tromboplastina hística
Reacciones plaquetarias
Activación de la coagulación
Agregación floja de plaquetas
Trombina
Tapón hemostático temporal
Tapón hemostático definitivo
Reacciones limitantes

FIGURA 31-11 Resumen de reacciones participantes en la hemostasis. La flecha discontinua indica inhibición. (Modificada de Deykin D: Thrombogenesis. N Engl J Med 1967;276:622.)

complejo con el factor VIIIa, que se estimula cuando se separa del factor de von Willebrand. El complejo de los factores IXa y VIIIa activa al factor X. Los fosfolípidos de las plaquetas (PL) agregadas y el calcio son necesarios para la activación completa del factor X. El **sistema extrínseco** es accionado por la liberación de tromboplastina hística, una mezcla de proteína y fosfolípido que activa al factor VII. La tromboplastina hística y el factor VII estimulan los factores IX y X. En presencia de plaquetas, calcio y factor V, el factor X activado cataliza la conversión de protrombina en trombina. La vía extrínseca se inhabilita por un **inhibidor de la vía del factor hístico** que forma una estructura cuaternaria con la tromboplastina (TPL) hística, el factor VIIa y el factor X activado.

MECANISMOS DE ANTICOAGULACIÓN

In vivo, la tendencia de la sangre a coagularse está equilibrada por reacciones que impiden esto dentro de los vasos sanguíneos, las cuales desintegran cualquier coágulo que se forme o ambas acciones. Tales reacciones incluyen la interacción entre el efecto agregante plaquetario del tromboxano A_2 y el efecto antiagregante de la prostaciclina, lo cual induce la formación de coágulos en el sitio cuando se lesiona un vaso sanguíneo, pero mantiene la luz vascular libre de dichos coágulos (cap. 32 y Recuadro clínico 31-3).

La **antitrombina III** es un inhibidor de la proteasa circulante que se une con proteasas de serina en el sistema de coagulación, lo cual bloquea su actividad como factores de coagulación. Esta unión se facilita por la **heparina**, un anticoagulante natural que es una mezcla de polisacáridos sulfatados con peso molecular promedio entre 15 000 y 18 000. Los factores de coagulación inhibidos son las formas activas de los factores IX, X, XI y XII.

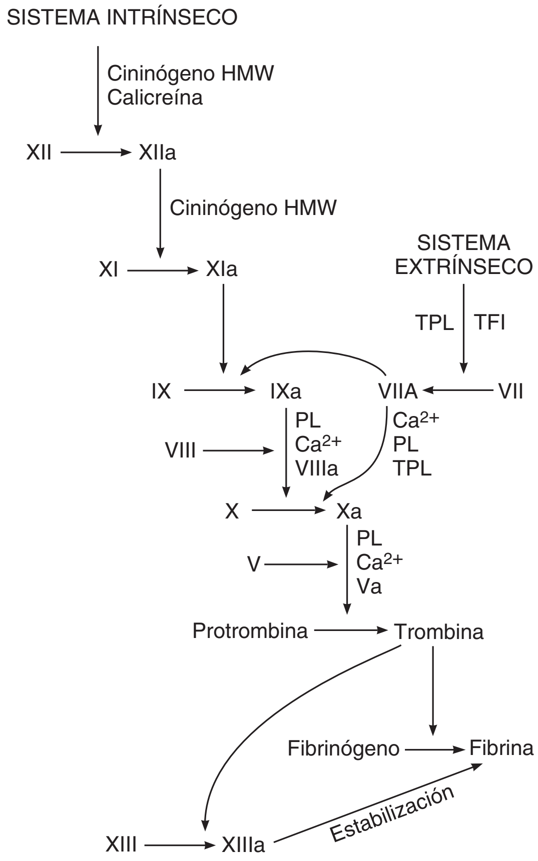

SISTEMA INTRÍNSECO
Cininógeno HMW
Calicreína
XII
XIIa
Cininógeno HMW
XI
XIa
SISTEMA EXTRÍNSECO
TPL
TFI
IX
IXa
VIIA
VII
PL
Ca2+
VIIIa
VIII
Ca2+
PL
TPL
X
Xa
V
PL
Ca2+
Va
Protrombina
Trombina
Fibrinógeno
Fibrina
Estabilización
XIII
XIIIa

FIGURA 31-12 Mecanismo de coagulación. a, indica la forma activa del factor de coagulación; TPL, tromboplastina hística; TFI, inhibidor de la vía del factor hístico. Para otras abreviaturas, véase el cuadro 31-5.

El endotelio de los vasos sanguíneos también posee una función activa para evitar la extensión de los coágulos. Todas las células endoteliales, salvo las de la microcirculación cerebral, tienen **trombomodulina** en su superficie, una proteína que se une con trombina. En la sangre circulante, esta última es un procoagulante que estimula los factores V y VIII, pero cuando se une con trombomodulina, se convierte en anticoagulante, ya que el complejo trombomodulina-trombina activa la proteína C (fig. 31-13). La proteína C activada, junto con su cofactor la proteína S, desactiva los factores V y VIII, y hace lo mismo con un inhibidor del activador hístico del plasminógeno, lo cual aumenta la formación de plasmina.

La **plasmina (fibrinolisina)** es el componente activo del **sistema del plasminógeno (fibrinolítico)** (fig. 31-13). Esta enzima destruye la fibrina y el fibrinógeno, con generación de productos de desintegración del fibrinógeno (FDP), los cuales inhiben a la trombina. La plasmina se forma a partir de su precursor inactivo, plasminógeno, por acción de la trombina y el **activador hístico del plasminógeno** (**t-PA**). El plasminógeno es convertido en plasmina activa cuando el tPA hidroliza el enlace entre Arg 560 y Val 561. Éste también es activado por el **activador de plasminógeno del tipo de la urocinasa** (**u-PA**). Si se realiza bloqueo génico para t-PA o para u-PA en ratones, ocurre cierto depósito de fibrina y la lisis del coágulo se torna más lenta. Sin embargo, cuando se suprimen ambos, hay un extenso depósito espontáneo de fibrina.

RECUADRO CLÍNICO 31-3

Anomalías en la hemostasis

Además de las alteraciones en la coagulación por trastornos plaquetarios, las enfermedades hemorrágicas pueden producirse por deficiencias selectivas en la mayoría de los factores de coagulación (cuadro 31-7). La hemofilia A, que se debe a la deficiencia del factor VIII, es relativamente frecuente. De igual modo, la deficiencia del factor de von Willebrand causa un trastorno hemorrágico (enfermedad de von Willebrand) porque reduce la adhesión plaquetaria y disminuye la concentración plasmática de factor VIII. El trastorno puede ser congénito o adquirido. La molécula grande de von Willebrand se somete a división, con desactivación consecuente, por acción de la metaloproteinasa plasmática ADAM 13 en regiones vasculares, en las cuales la fuerza de cizallamiento líquida es intensa. Por último, cuando disminuye la absorción de vitamina K junto con la absorción de otras vitaminas liposolubles (cap. 26), las deficiencias resultantes en los factores de coagulación pueden inducir el desarrollo de una tendencia hemorrágica significativa.

La formación de coágulos dentro de los vasos sanguíneos se conoce como **trombosis** para distinguirla de la coagulación extravascular normal de la sangre. Las trombosis constituyen un problema médico importante. Su incidencia es muy elevada cuando el flujo sanguíneo es lento, ya que esta lentitud hace posible la acumulación de los factores de coagulación activados en lugar de eliminarse. Las trombosis también ocurren en vasos con daño de la túnica íntima por placas ateroescleróticas y en áreas dañadas del endocardio. A menudo se produce oclusión del suministro arterial a los órganos en los que se forman y en ocasiones se desprenden fragmentos de trombos (**émbolos**) que viajan a través del torrente sanguíneo a sitios distantes, donde dañan otros órganos. Un ejemplo es la obstrucción de la arteria pulmonar o sus ramas por trombos formados en las venas de las piernas (**embolia pulmonar**). La ausencia congénita de proteína C causa coagulación intravascular descontrolada y por lo general, muerte en la infancia. Si este trastorno se diagnostica y se inicia el tratamiento, desaparece la anomalía en la coagulación. La resistencia a la proteína C activada es otra causa de trombosis y este trastorno es frecuente, se debe a una mutación puntual en el gen para el factor V, la cual impide que la proteína C activada desactive al factor. Con menor frecuencia, las mutaciones en la proteína S y la antitrombina III incrementan la incidencia de trombosis.

La **coagulación intravascular diseminada** es otra complicación grave de la septicemia, la lesión extensa de los tejidos y otras enfermedades en las cuales se deposita fibrina en el sistema vascular; hay trombosis de muchos vasos pequeños y medianos. El aumento en el consumo de plaquetas y factores de coagulación origina hemorragia al mismo tiempo. Parece que la causa del trastorno es el aumento en la producción de trombina por el incremento en la actividad de la tromboplastina, sin la acción adecuada de la vía inhibidora del factor hístico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La hemofilia se trata con preparados en que abunda el factor VIII elaborado a partir del plasma o en fecha reciente, factor VIII producido por técnicas de DNA recombinante. Algunas personas con la enfermedad de von Willebrand son tratadas con desmopresina, que estimula la producción del factor VIII, en particular antes de procedimientos odontológicos o de cirugías. Por otra parte, los trastornos trombóticos se tratan con anticoagulantes, como la heparina.

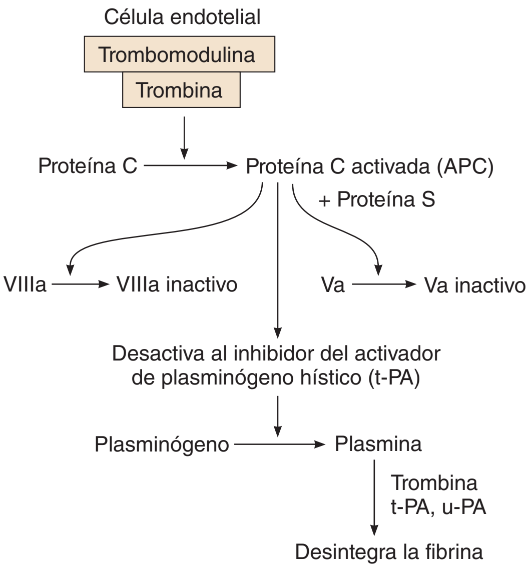


FIGURA 31-13 **Sistema fibrinolítico y su regulación por la proteína C.**

Los receptores para plasminógeno están situados en la superficie de muchos tipos celulares distintos y son abundantes en las células endoteliales. Cuando el plasminógeno se une a sus receptores, se activa; por ello, las paredes vasculares intactas tienen un mecanismo que desalienta la formación de coágulos.

Hoy en día, el activador hístico del plasminógeno se produce con técnicas de DNA recombinante para uso clínico en el infarto miocárdico y la apoplejía. La estreptocinasa, una enzima bacteriana, también posee efecto fibrinolítico y se utiliza en el tratamiento del infarto al miocardio temprano (cap. 33).

ANTICOAGULANTES

Como se indicó antes, la heparina es un anticoagulante natural que facilita la acción de la antitrombina III. Se han producido fragmentos de bajo peso molecular con un peso molecular promedio de 5 000 a partir de la heparina completa; estas heparinas se utilizan cada vez más en la clínica porque su vida media es más prolongada y tienen una respuesta anticoagulante más predecible en comparación con la de la heparina no fraccionada. La proteína muy alcalina pro-

CUADRO 31-7 Ejemplos de enfermedades causadas por deficiencias de factores de coagulación

Deficiencia de factor:	Síndrome clínico	Causa
I	Afibrinogenemia	Agotamiento durante el embarazo con separación prematura de placenta, también es congénita (poco común)
II	Hipoprotrombinemia (tendencia hemorrágica en hepatopatía)	Descenso en la síntesis hepática, casi siempre consecutivo a deficiencia de vitamina K
V	Parahemofilia	Congénita
VII	Hipoconvertinemia	Congénita
VIII	Hemofilia A (hemofilia clásica)	Alteración congénita por varias anomalías en el gen del cromosoma X que codifica el factor VIII; por tanto, la enfermedad se hereda como rasgo ligado al género
IX	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)	Congénita
X	Deficiencia de factor de Stuart-Prower	Congénita
XI	Deficiencia de PTA	Congénita
XII	Rasgo de Hageman	Congénita

PTA, antecedente de tromboplastina en plasma.

tamina forma un complejo irreversible con la heparina y se usa en clínica para neutralizar este anticoagulante.

In vivo, una concentración plasmática de calcio lo bastante baja para interferir con la coagulación sanguínea es incompatible con la vida, pero *in vitro*, la coagulación puede obstaculizarse si se elimina el calcio de la sangre mediante la adición de sustancias, como los oxalatos, los cuales forman sales insolubles con el calcio, o **agentes quelantes**, que se unen con Ca^{2+}. Los derivados cumarínicos, como **dicumarol** y **warfarina** también son anticoagulantes eficaces. Impiden la acción de la vitamina K, que constituye un cofactor necesario para la enzima que cataliza la conversión de residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ. Seis de las proteínas participantes en la coagulación requieren conversión de varios residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ antes de liberarse a la circulación; por ello, las seis son dependientes de la vitamina K. Estas proteínas corresponden a los factores II (protrombina), VII, IX y X, proteína C y proteína S (véase antes).

LINFA

La linfa es el líquido hístico que ingresa a los vasos linfáticos. Drena en la sangre venosa a través del conducto torácico y el conducto linfático derecho. Contiene factores de coagulación y se coagula cuando se deja reposar *in vitro*. En la mayoría de las ubicaciones, también posee proteínas que cruzan las paredes capilares y regresan a la sangre a través de la linfa. No obstante, su contenido proteínico es menor que el del plasma, el cual contiene casi 7 g/100 ml, pero el contenido proteínico de la linfa varía según la región que drene (cuadro 31-8). Las grasas insolubles en agua se absorben en el intestino hacia los linfáticos y después de una comida, la linfa del conducto torácico es lechosa por su alto contenido de grasa (cap. 26). Los linfocitos entran en la circulación, en especial a través de los vasos linfáticos, y existen cantidades apreciables de linfocitos en la linfa del conducto torácico.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA CIRCULACIÓN

En esta sección, se describen primero los dos tipos principales de células que conforman los vasos sanguíneos y luego la manera en que están dispuestas en los diversos tipos de vasos que satisfacen las necesidades de la circulación.

ENDOTELIO

El endotelio se halla entre la sangre circulante y las túnicas media y adventicia de los vasos sanguíneos; las células endoteliales constituyen un órgano grande e importante. Responden a los cambios en el flujo, el estiramiento, las diversas sustancias circulantes y los mediadores inflamatorios. Secretan reguladores del crecimiento y sustancias vasoactivas (véase más adelante y cap. 32).

MÚSCULO LISO VASCULAR

El músculo liso de las paredes vasculares ha sido una de las formas más estudiadas del músculo liso visceral por su importancia en la regulación de la presión sanguínea y la hipertensión. Las membranas de las células musculares contienen varios tipos de conductos para iones potasio, calcio y cloruros. La contracción se produce sobre todo por el mecanismo de la cadena ligera de miosina descrito en el capítulo 5. Sin embargo, el músculo liso vascular también conserva las contracciones prolongadas que determinan el tono vascular. Tal vez estas contracciones se deban en parte al mecanismo de cerrojo-puente (cap. 5), pero quizá participen asimismo otros factores. En la figura 31-14 se muestran algunos de los mecanismos moleculares que parecen participar en la contracción y la relajación.

Las células musculares lisas vasculares representan un ejemplo interesante de la forma en que las concentraciones altas y bajas de iones calcio en el citosol pueden tener efectos distintos, incluso opuestos (cap. 2). En estas células, la entrada de calcio por los conductos del mismo, activados por medio de voltaje, genera un aumento difuso en los iones calcio citosólicos, el cual inicia también la liberación de dichos iones del retículo sarcoplásmico a través de los receptores para rianodina (cap. 5), y la concentración local elevada de calcio producida por estas centellas de iones calcio aumenta la actividad de los **conductos de potasio activados por calcio** en la membrana celular. Éstos se conocen también como *big K* o **conductos BK** porque el flujo de potasio a través de ellos es muy alto. El aumento en la entrada de potasio incrementa el potencial de membrana, lo cual desactiva los conductos de calcio activados por voltaje y se produce relajación. El sitio de acción de las centellas de iones calcio es la subunidad β_1 del conducto BK, y los ratones en los que se bloquea esta

CUADRO 31-8 Contenido proteínico aproximado de linfa en seres humanos

Fuente de linfa	Contenido proteínico (g/100 ml)
Plexo coroideo	0
Cuerpo ciliar	0
Músculo estriado	2
Piel	2
Pulmones	4
Tubo digestivo	4.1
Corazón	4.4
Hígado	6.2

Mayoría de datos obtenidos de JN Diana.

subunidad, desarrollan aumento del tono vascular y la presión sanguínea. Por tanto, es obvio que la sensibilidad de la subunidad β_1 a las centellas de iones calcio tenga una función importante en el control del tono vascular.

ARTERIAS Y ARTERIOLAS

Las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos se listan en el **cuadro 31-9**. Las paredes de las arterias están formadas por una capa externa de tejido conjuntivo, la adventicia; una túnica intermedia de músculo liso, la media, y una capa interna, la íntima, constituida por el endotelio y el tejido conjuntivo subyacente **(fig. 31-15)**. Las paredes de la aorta y otras arterias de diámetro amplio muestran una cantidad relativamente grande de tejido elástico, localizado sobre todo en las láminas elásticas interna y externa. Éstas se estiran durante la sístole y se contraen sobre la sangre en la diástole. Las paredes de las arteriolas presentan menos tejido elástico, pero mucho más tejido muscular liso. El músculo se encuentra inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas, que funcionan como constrictoras y, en algunos casos, por fibras colinérgicas, que dilatan los vasos. Las arteriolas son el principal sitio de resistencia al flujo sanguíneo y los pequeños cambios en su calibre causan grandes cambios en la resistencia periférica total.

CAPILARES

Las arteriolas se dividen en vasos más pequeños con paredes musculares, a veces llamados **metaarteriolas**; éstas a su vez alimentan a los capilares **(fig. 31-16)**. En su lado proximal, las aberturas de los capi-

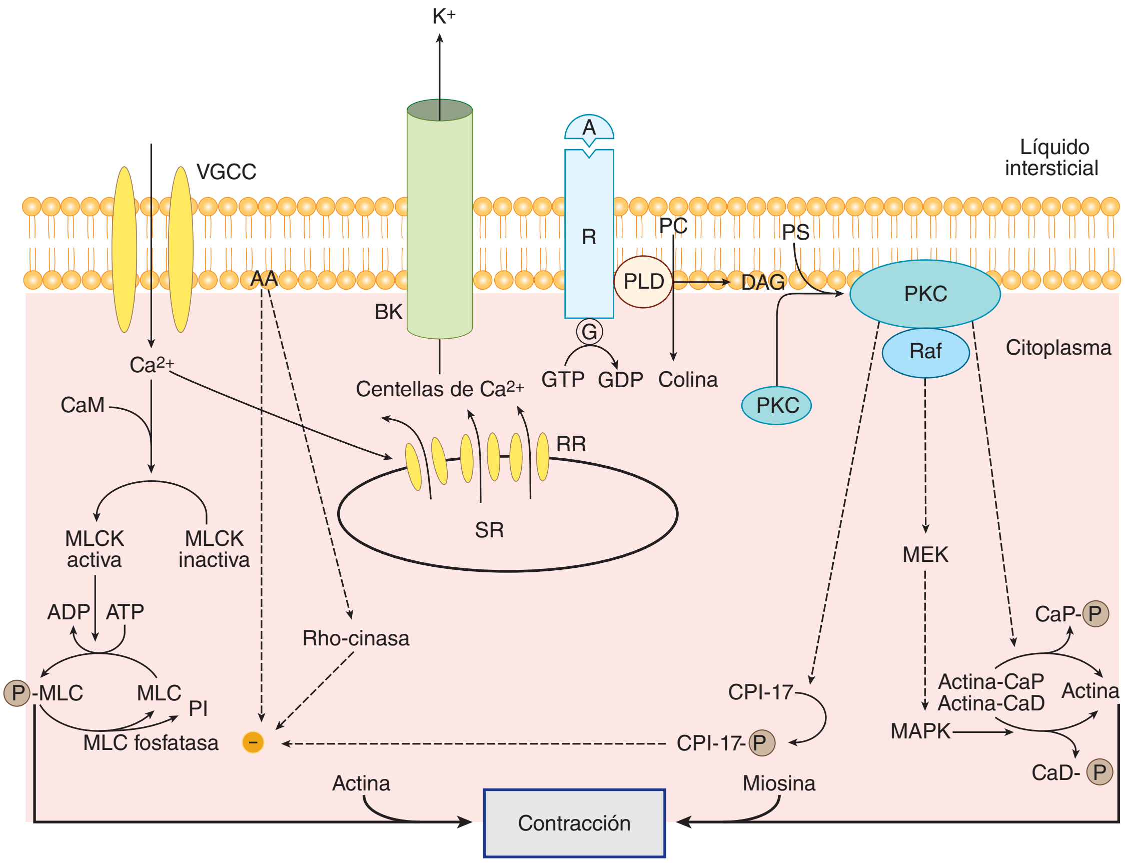

K+
VGCC
A
R
Líquido intersticial
PC
PS
AA
PLD
DAG
PKC
BK
G
Raf
Citoplasma
Ca2+
CaM
Centellas de Ca2+
GTP
GDP
Colina
PKC
RR
SR
MLCK activa
MLCK inactiva
MEK
ADP
ATP
Rho-cinasa
CaP-P
P-MLC
MLC
PI
CPI-17
Actina-CaP
Actina-CaD
Actina
MAPK
MLC fosfatasa
−
CPI-17-P
CaD-P
Actina
Miosina
Contracción

FIGURA 31-14 Algunos de los mecanismos establecidos y postulados que participan en la contracción y la relajación del músculo liso vascular. A, agonista; AA, ácido araquidónico; BK, conducto de K^+ activado por Ca^{2+}; G, proteína G heterotrimérica; MLC, cadena ligera de miosina; MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina; PLD, fosfolipasa D; R, receptor; RR, receptores para rianodina; SF, retículo sarcoplásmico; VGCC, conducto de Ca^{2+} activado por voltaje. Para otras abreviaturas, véanse el capítulo 2 y el Apéndice. (Modificada de Khahl R: Mechanisms of vascular smooth muscle contraction. Council for High Blood Pressure Newsletter, Spring, 2001.)

CUADRO 31-9 Características de varios tipos de vasos sanguíneos en seres humanos

			Todos los vasos de cada tipo	
Vaso	Diámetro de la luz	Grosor de pared	Área transversal aproximada (cm²)	Porcentaje de volumen sanguíneo contenido[a]
Aorta	2.5 cm	2 mm	4.5	2
Arteria	0.4 cm	1 mm	20	8
Arteriola	30 μm	20 μm	400	1
Capilar	5 μm	1 μm	4 500	5
Vénula	20 μm	2 μm	4 000	54
Vena	0.5 cm	0.5 mm	40	
Vena cava	3 cm	1.5 mm	18	

[a] En los vasos sistémicos, hay 12% más en el corazón y 18% más en la circulación pulmonar.

lares están rodeadas por diminutos músculos lisos, los **esfínteres precapilares**.

No se sabe todavía si las metaarteriolas están inervadas, al parecer los esfínteres precapilares no lo están. Sin embargo, está claro que responden a sustancias vasoconstrictoras locales o circulantes. Los capilares miden cerca de 5 μm de diámetro en el extremo arterial y 9 μm en el extremo venoso. Cuando los esfínteres se dilatan, el diámetro de los capilares es apenas suficiente para permitir que los eritrocitos penetren "en fila india" (uno por vez). Conforme pasan por los capilares, los eritrocitos adquieren forma de dedal o paracaídas, el flujo empuja el centro más que los bordes. Parece que esta configuración se debe sólo a la presión en el centro del vaso, ya sea que los bordes del eritrocito estén o no en contacto con las paredes capilares.

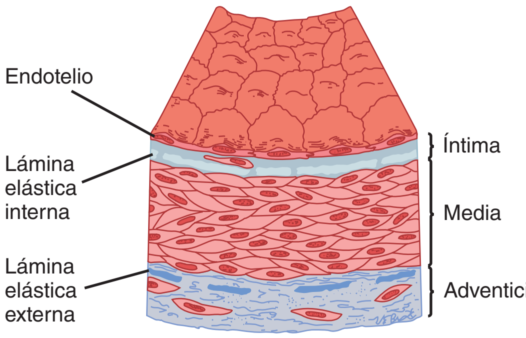


FIGURA 31-15 Estructura de una arteria muscular normal. (Con autorización a partir de Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976;295:369.)

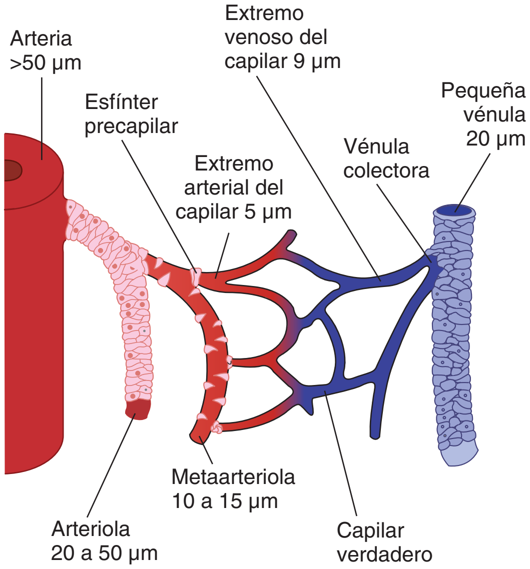


FIGURA 31-16 Microcirculación. Las arteriolas dan origen a metaarteriolas, que a su vez generan a los capilares. Estos últimos drenan las vénulas mediante vénulas colectoras cortas. Las paredes de las arterias, las arteriolas y las pequeñas vénulas contienen cantidades relativamente grandes de músculo liso. Son células musculares lisas dispersas en las paredes de las metaarteriolas y las aberturas de los capilares están flanqueadas por esfínteres precapilares musculares. También se muestran los diámetros de los diversos vasos. (Por cortesía de JN Diana.)

El área total de todas las paredes capilares del cuerpo es mayor de 6 300 m^2 en el adulto. Las paredes que miden 1 μm de grosor, están formadas por una sola capa de células endoteliales. La estructura de las paredes varía de un órgano a otro. En muchos lechos capilares, incluidos los de los músculos esquelético, cardiaco y liso, las uniones entre las células endoteliales **(fig. 31-17)** permiten el paso de moléculas de hasta 10 nm de diámetro. También parece que el plasma y sus proteínas disueltas son captadas por endocitosis, transportadas a través de las células endoteliales y descargadas por exocitosis (**transporte vesicular**; cap. 2). Sin embargo, este proceso puede explicar sólo una pequeña parte del transporte a través del endotelio. En el cerebro, los capilares se parecen a los del músculo, pero las uniones entre las células endoteliales son más herméticas y el transporte a través de ellas se limita sobre todo a las moléculas pequeñas (aunque los trastornos pueden abrir tales uniones). En la mayoría de las glándulas endocrinas, las vellosidades intestinales y partes de los riñones, el citoplasma de las células endoteliales se atenúa para formar brechas llamadas **fenestraciones**. Éstas tienen un diámetro de 20-100 nm y se pueden abrir para que entren moléculas de mayor tamaño, aunque es posible que disminuya de manera significativa su permeabilidad en circunstancias normales, por una gruesa capa del glucocálix endotelial. Sin embargo, existe una excepción en el hígado, donde los capilares sinusoidales son en extremo porosos, el endotelio es discontinuo y hay brechas entre las células endoteliales que no se cierran con membranas (fig. 28-2). Algunas de las brechas miden 600 nm de diámetro, otras pueden ser de hasta 3 000 nm. Por ende, hacen posible el paso de grandes moléculas, incluidas las proteínas plasmáticas, lo cual es importante para la función hepática (cap. 28). En el **cuadro 31-10** se resume la permeabilidad de los

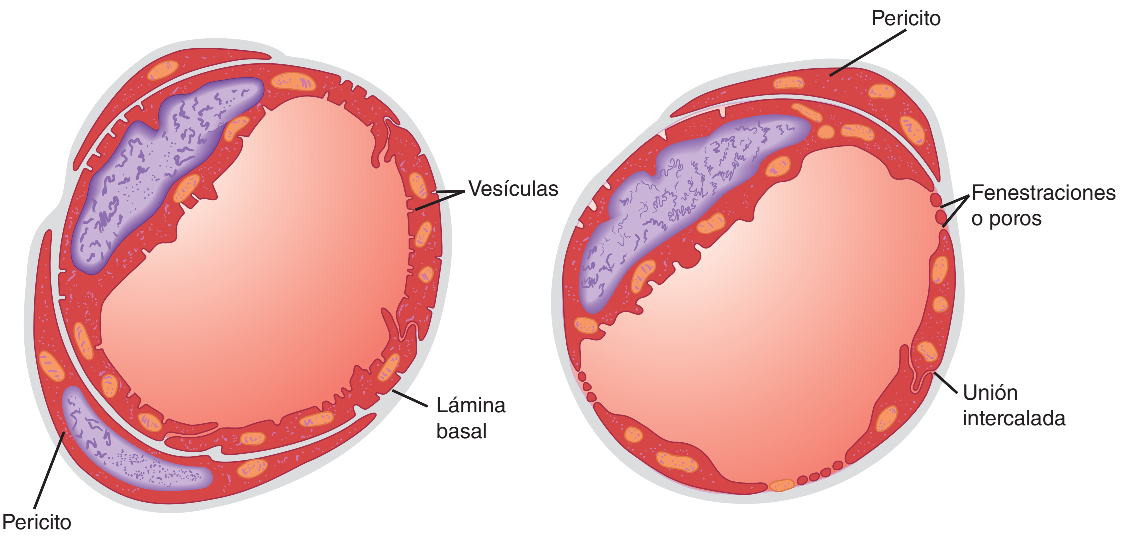


FIGURA 31-17 **Cortes transversales de capilares. Izquierda:** tipo de capilar que se encuentra en el músculo. **Derecha:** tipo fenestrado de capilar. (Con autorización de Orbison JL and D Smith, editors: *Peripheral Blood Vessels*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962.)

capilares en diversas partes del cuerpo, expresadas desde el punto de vista de su conductividad hidráulica.

Los capilares y las vénulas poscapilares tienen **pericitos** alrededor de las células endoteliales (fig. 31-17). Estas células muestran prolongaciones largas que envuelven los vasos, que son contráctiles y liberan gran variedad de agentes vasoactivos. También sintetizan y descargan elementos constitutivos de la membrana basal y la matriz extracelular. Parece que una de sus actividades fisiológicas es la regulación del flujo a través de las uniones entre las células endoteliales, sobre todo en presencia de inflamación. Tienen una relación estrecha con las células mesangiales de los glomérulos renales (cap. 37).

CUADRO 31-10 **Conductividad hidráulica de capilares en varias partes del organismo**

Órgano	Conductividad[a]	Tipo de endotelio
Cerebro (excepto órganos circunventriculares)	3	
Piel	100	Continuo
Músculo estriado	250	
Pulmones	340	
Corazón	860	
Tubo digestivo (mucosa intestinal)	13 000	
		Fenestrado
Glomérulo en los riñones	15 000	

[a] Las unidades de la conductividad son 10-13 $cm^3\ s^{-1}$ $dina^{-1}$.

Datos por cortesía de JN Diana.

LINFÁTICOS

Los linfáticos sirven para recolectar el plasma y sus constituyentes que salieron de los capilares al espacio intersticial (p. ej., la linfa). Permiten el drenaje de los tejidos corporales a través de un sistema de vasos que confluyen y al final llegan a las venas subclavias izquierda y derecha, en su unión con las venas yugulares internas respectivas. Los vasos linfáticos tienen válvulas y cruzan ganglios linfáticos en su trayecto. La ultraestructura de los vasos linfáticos pequeños difiere de la de los capilares en varios detalles: no hay fenestraciones visibles en el endotelio linfático; existe muy poca o ninguna lámina basal bajo el endotelio y las uniones entre las células endoteliales están abiertas, sin conexiones herméticas entre las células.

ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

En los dedos de las manos, las palmas y los lóbulos de las orejas, hay conductos cortos que conectan las arteriolas con las vénulas, lo cual evita el paso por los capilares. Estas **anastomosis arteriovenosas** (**A-V**) o **derivaciones** tienen paredes musculares y gruesas, con inervación abundante, tal vez de fibras nerviosas vasoconstrictoras.

VÉNULAS Y VENAS

Las paredes de las vénulas son sólo un poco más gruesas que las de los capilares. Las paredes de las venas también son delgadas y fáciles de distender. Contienen relativamente poco músculo liso, pero se produce una vasoconstricción considerable por la actividad de los nervios noradrenérgicos que llegan a las venas y por los vasoconstrictores circulantes, como las endotelinas. Las variaciones en el tono venoso son importantes en los ajustes circulatorios.

La íntima de las venas de las extremidades está plegada a intervalos para formar **válvulas venosas**, las cuales evitan el flujo retrógrado. La manera como funcionan estas válvulas fue demostrada por primera vez por William Harvey en el siglo XVII. No hay válvulas en las venas muy pequeñas, las venas grandes ni en las del cerebro o las vísceras.

ANGIOGÉNESIS

Cuando los tejidos crecen, los vasos sanguíneos deben proliferar para que el tejido mantenga un suministro sanguíneo normal. Por tanto, la angiogénesis, formación de vasos sanguíneos nuevos, es importante durante la vida fetal y el crecimiento hasta la edad adulta. También es relevante en la adultez para procesos como la cicatrización de heridas, la formación del cuerpo amarillo después de la ovulación y el desarrollo del nuevo endometrio luego de la menstruación. En situaciones anómalas, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral; si los tumores no desarrollan un suministro sanguíneo, no crecen.

Durante el desarrollo embrionario se forma una red de capilares permeables en los tejidos a partir de angioblastos; este proceso a veces se denomina **vasculogénesis**. Después, los vasos se ramifican a partir de los vasos cercanos, se unen con los capilares y les aportan músculo liso, lo cual hace posible su maduración. Se presume que la angiogénesis es similar en los adultos, pero consiste en la formación de nuevos vasos mediante la ramificación a partir de vasos ya existentes y no de angioblastos.

Muchos factores participan en la angiogénesis. Un compuesto clave es la proteína **factor de crecimiento endotelial vascular** (**VEGF**). Se conocen múltiples isoformas de este factor, y hay tres receptores para él, éstos son tirosinas cinasas, que en algunos tipos celulares también cooperan con correceptores no cinasa conocidos como neuropilinas. En apariencia, el factor de crecimiento endotelial vascular es el principal encargado de la vasculogénesis, mientras el crecimiento de nuevos vasos que conectan con la red capilar inmadura está regulado por otros factores aún no identificados. Algunas de las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores quizá tengan una función más importante en la formación de vasos linfáticos (**linfangiogénesis**) que en la de vasos sanguíneos.

En los últimos años, las acciones de dicho factor y los factores relacionados han recibido mucha atención por la necesidad de la angiogénesis en el desarrollo tumoral. Los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular y otros inhibidores de la angiogénesis ya se usan en la práctica clínica como tratamientos coadyuvantes para muchas neoplasias malignas, y también están en proceso de prueba como fármacos de primera elección.

CONSIDERACIONES BIOFÍSICAS PARA LA FISIOLOGÍA CIRCULATORIA

FLUJO, PRESIÓN Y RESISTENCIA

La sangre siempre fluye, por supuesto, de áreas de alta presión a otras de baja presión, salvo en algunas situaciones en las que el momento lineal (fénomeno físico) preserva el flujo (fig. 30-3). En general, la relación entre flujo promedio, presión media y resistencia en los vasos sanguíneos es análoga a la relación entre la corriente, la fuerza electromotriz y la resistencia en un circuito eléctrico expresado en la ley de Ohm:

$$\text{Corriente (I)} = \frac{\text{Fuerza electromotriz (E)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

$$\text{Flujo (F)} = \frac{\text{Presión (P)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

El flujo en cualquier parte del sistema vascular es igual a la **presión de perfusión efectiva** en esa porción dividida entre la **resistencia**. Dicha presión corresponde a la presión intraluminal promedio en el extremo arterial, menos la presión media en el extremo venoso. Las unidades de resistencia (presión dividida por flujo) son las dinas·s/cm^5. Para no tratar con unidades tan complejas, la resistencia en el sistema cardiovascular a veces se expresa en **unidades R**, que se obtienen al dividir la presión en milímetros de mercurio (mmHg) por el flujo en mililitros por segundo (ml/s) (cuadro 33-1). Por ejemplo, si la presión aórtica media es de 90 mmHg y el gasto ventricular izquierdo de 90 ml/s, la resistencia periférica total es

$$\frac{90 \text{ mmHg}}{90 \text{ ml/s}} = 1 \text{ unidad R}$$

MÉTODOS PARA MEDIR EL FLUJO SANGUÍNEO

Éste puede medirse mediante el cateterismo de un vaso sanguíneo, pero tiene limitaciones obvias. Por lo tanto, se perfeccionaron varios dispositivos sin penetración corporal para medir el flujo. Lo más frecuente es cuantificar la velocidad sanguínea con **medidores de flujo Doppler**. Se emiten ondas ultrasónicas en dirección diagonal hacia un vaso y las ondas reflejadas por los eritrocitos y los leucocitos son captadas por un sensor corriente abajo. La frecuencia de las ondas reflejadas es mayor por una cantidad proporcional a la velocidad de flujo hacia el sensor por el efecto Doppler.

Los métodos indirectos para medir el flujo sanguíneo de varios órganos en los seres humanos incluyen adaptaciones de las técnicas de Fick y de dilución del indicador descritas en el capítulo 30. Un ejemplo es el uso del método de N_2O de Kety para medir el flujo sanguíneo cerebral (cap. 33). Otro es la determinación del flujo sanguíneo renal con la medición de la eliminación del ácido paraaminohipúrico (cap. 37). Se ha obtenido una cantidad considerable de datos sobre el flujo sanguíneo en las extremidades por medio de **pletismografía**. El antebrazo, por ejemplo, se sella en una cámara impermeable (**pletismógrafo**). Los cambios en el volumen del antebrazo expresan los cambios en la cantidad de sangre y líquido intersticial que contiene; éstos desplazan el agua y tal desplazamiento se evalúa con un medidor de volumen. Cuando se ocluye el drenaje venoso del antebrazo, la velocidad de aumento en el volumen del antebrazo está en función del flujo sanguíneo arterial (**pletismografía por oclusión venosa**).

APLICABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS FÍSICOS AL FLUJO EN LOS VASOS SANGUÍNEOS

A menudo se han usado los principios físicos y las ecuaciones que describen el comportamiento de los fluidos perfectos en tubos rígidos para explicar de modo indiscriminado el comportamiento de la sangre en los vasos sanguíneos. Estos últimos no son tubos rígidos y la sangre no es un fluido perfecto, sino un sistema de dos fases, líquido y células. Por tanto, el comportamiento de la circulación se desvía, a veces mucho, de lo esperado según estos principios. Sin embargo, los principios físicos son valiosos cuando se usan como ayuda para comprender lo que ocurre en el cuerpo.

FLUJO LAMINAR

En estados normales, el flujo de sangre en los vasos sanguíneos rectos, como el flujo de líquidos en tubos rígidos estrechos, es **laminar**. Dentro de los vasos sanguíneos, una capa infinitamente delgada de sangre en contacto con la pared del vaso no se mueve. La siguiente capa dentro del vaso presenta velocidad baja; la que sigue, una velocidad mayor y así continúa, de manera que la velocidad alcanza su grado máximo en el centro de la corriente (fig. 31-18). El flujo laminar ocurre a velocidades hasta cierta **velocidad crítica**. Cuando se alcanza ésta o una mayor, el flujo es turbulento. La probabilidad de turbulencia también se relaciona con el diámetro del vaso y la viscosidad sanguínea. Tal vez esto pueda expresarse mediante la proporción entre las fuerzas de inercia y las viscosas de la siguiente manera:

$$\text{Re} = \frac{\rho D\dot{V}}{\eta}$$

donde Re es el número de Reynolds, según el apellido del investigador que describió la relación; ρ es la densidad del fluido; D es el diámetro del tubo en consideración; $\dot{V}$ es la velocidad del flujo y η es la viscosidad del fluido. Mientras mayor sea el valor de Re, mayor la probabilidad de turbulencia. Cuando D se mide en cm, $\dot{V}$ está en cm/s^{-1} y η en poises (unidades de viscosidad); por lo general, el flujo no es turbulento si el Re es menor de 2 000. Cuando el Re es mayor de 3 000, casi siempre hay turbulencia. El flujo laminar puede alterarse en los puntos de ramificación de las arterias, y la turbulencia resultante aumenta la probabilidad de que se depositen placas ateroescleróticas. De igual manera, la constricción de una arteria aumenta la velocidad del flujo sanguíneo al pasar por la constricción, lo cual origina turbulencia y sonido más allá del estrechamiento (fig. 31-19). Los ejemplos son los soplos escuchados sobre las arterias constreñidas por placas ateroescleróticas y los ruidos de Korotkoff que se oyen cuando se mide la presión sanguínea (véase más adelante). En los seres humanos sanos, a veces se rebasa la velocidad crítica en la aorta ascendente, en el nivel máximo de la expulsión sistólica, pero por lo regular se rebasa sólo cuando existe estrechamiento de una arteria.

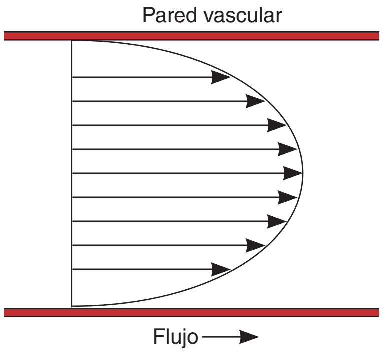


FIGURA 31-18 **Diagrama de las velocidades de láminas concéntricas de un líquido viscoso que fluye en un tubo, ilustra la distribución parabólica de las velocidades.**

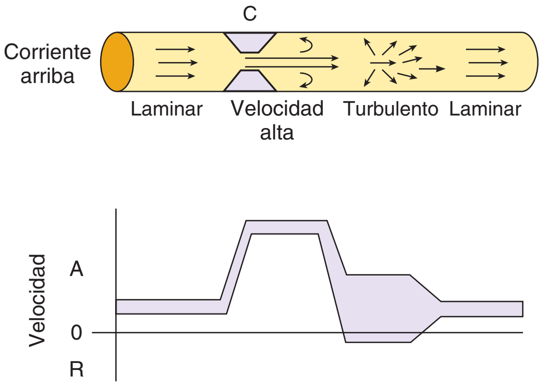


FIGURA 31-19 **Arriba:** efecto de la constricción (C) en el perfil de velocidades en un vaso sanguíneo. Las flechas indican la dirección de los componentes de velocidad y su longitud es proporcional a su magnitud. **Abajo:** intervalo de velocidades en cada punto a lo largo del vaso. En el área de turbulencia, hay muchas velocidades anterógradas (A) y algunas retrógradas (R) diferentes. (Modificada y reproducida con permiso de Richards KE: Doppler echocardiographic diagnosis and quantification of vascular heart disease.)

CIZALLAMIENTO Y ACTIVACIÓN GÉNICA

El flujo sanguíneo crea una fuerza sobre el endotelio que es paralela al eje longitudinal del vaso. Este **cizallamiento** (γ) es proporcional a la viscosidad (η) multiplicada por el índice de cizalla (dy/dr), que es la proporción en la cual aumenta la velocidad desde la pared vascular hacia la luz.

$$\gamma = \eta\ (dy/dr)$$

El cambio en las fuerza de cizallamiento y otras variables físicas, como la tensión y el estiramiento cíclicos, generan cambios marcados en la expresión de genes en las células endoteliales. Los genes que se activan incluyen los que producen factores de crecimiento, integrinas y moléculas relacionadas (cuadro 31-11).

VELOCIDAD PROMEDIO

Cuando se considera el flujo en un sistema de tubos, es importante distinguir entre la velocidad, la cual corresponde al desplazamiento por unidad de tiempo (p. ej., cm/s), y el flujo, que es el volumen por unidad de tiempo (p. ej., cm^3/s). La velocidad ($\dot{V}$) es proporcional al flujo (Q) dividido entre el área del conducto (A):

$$\dot{V} = \frac{Q}{A}$$

Por tanto, $Q = A \times \dot{V}$ y si el flujo permanece constante, la velocidad aumenta en proporción directa con cualquier incremento en A (fig. 31-19).

La velocidad promedio del movimiento del fluido en cualquier punto en un sistema de tubos en paralelo es inversamente proporcional al área transversal *total* en ese punto. Por consiguiente, la velocidad promedio de la sangre es alta en la aorta, disminuye de modo

CUADRO 31-11 **Genes en células endoteliales de seres humanos, bovinos y conejos que se afectan por las fuerzas de cizallamiento y factores de transcripción implicados**

Gen	Factores de transcripción
Endotelina-1	AP-1
VCAM-1	AP-1, NF-κB
ACE	SSRE, AP-1, Egr-1
Factor hístico	SP1, Egr-1
TM	AP-1
PDGF-α	SSRE, Egr-1
PDGF-β	SSRE
ICAM-1	SSRE, AP-1, NF-κB
TGF-β	SSRE, AP-1, NF-κB
Egr-1	SREs
c-fos	SSRE
c-jun	SSRE, AP-1
NOS 3	SSRE, AP-1, NF-κB
MCP-1	SSRE, AP-1, NF-κB

ACE, enzima convertidora de angiotensina; AP-1, proteína 1 activadora; Egr-1, proteína de respuesta del crecimiento temprano-1, ICAM-1, molécula-1 de adhesión intercelular; MCP-1, proteína-1 quimioatrayente de monocitos; NF-κB, factor-κB del núcleo; NOS3, óxido nítrico sintasa 3; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; SP1, proteína 1 de especificidad; SSRE, elemento de respuesta a fuerzas de cizallamiento; TGF-β, factor β transformador de crecimiento; TM, trombomodulina; VCAM-1, molecula-1 de adhesión celular de vasos.

Modificado a partir de Braddock M et al.: Fluid shear stress modulation of gene expression in endothelial cells. News Physiol Sci 1998;13:241.

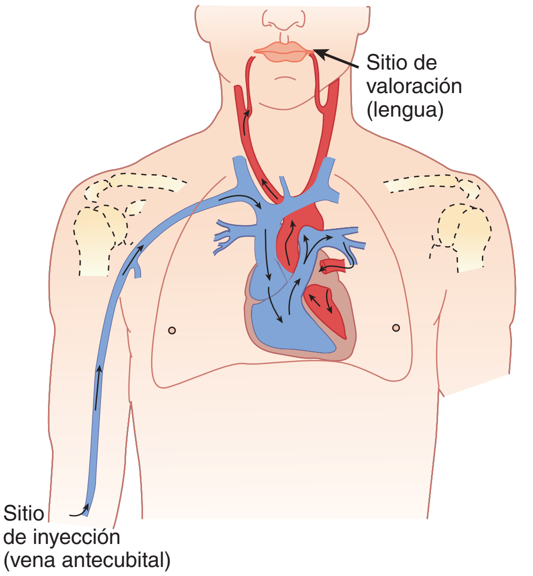


FIGURA 31-20 **Vía que cruza el material inyectado cuando se mide el tiempo de circulación de la extremidad superior a la lengua.**

constante en los vasos más pequeños y es la más baja en los capilares, los cuales tienen un área transversal *total* 1 000 veces mayor que la aorta (cuadro 31-9). La velocidad promedio del flujo sanguíneo aumenta de nuevo conforme la sangre entra en las venas y es relativamente alta en la vena cava, aunque no tanto como en la aorta. En la clínica, la velocidad de la circulación puede medirse si se inyecta una preparación de sales biliares en una vena del brazo y se mide el tiempo hasta que aparezca el sabor amargo (fig. 31-20). El **tiempo de circulación** promedio normal del brazo a la lengua es de 15 s.

FÓRMULA DE POISEUILLE-HAGEN

La expresión matemática de la relación entre el flujo en un tubo estrecho largo, la velocidad del fluido y el radio del tubo es la **fórmula de Poiseuille-Hagen**:

$$F = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{r^4}{L}\right)$$

donde

F = flujo
$P_A - P_B$ = diferencia de presión entre los extremos del tubo
η = viscosidad
r = radio del tubo
L = longitud del tubo

Como el flujo es igual a la diferencia de presión dividida entre la resistencia (R),

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Como el flujo varía de modo directo y la resistencia de manera inversa con el radio a la cuarta potencia, el flujo sanguíneo y la resistencia *in vivo* se modifican mucho con cambios pequeños en el calibre de los vasos. Por tanto, el flujo a través de un vaso se duplica con un incremento de sólo 19% en el radio, y cuando el radio se duplica, la resistencia se reduce al 6% de su valor previo. Ésta es la razón por la cual el flujo sanguíneo de los órganos se regula de manera tan eficaz con los pequeños cambios en el calibre de las arteriolas y por qué las variaciones en el diámetro arteriolar tienen un efecto tan marcado en la presión arterial sistémica.

VISCOSIDAD Y RESISTENCIA

La resistencia al flujo sanguíneo no sólo depende del radio de los vasos sanguíneos (**resistencia vascular**), sino también de la viscosidad sanguínea. El plasma es casi 1.8 veces más viscoso que el agua y la sangre entera es tres o cuatro veces más viscosa que el agua. Por tanto, la viscosidad depende en mayor medida del **hematócrito**. El efecto de la viscosidad *in vivo* se desvía de lo esperado con base en la fórmula de Poiseuille-Hagen. En los vasos grandes, los aumentos del hematócrito causan incrementos apreciables en la viscosidad. Sin embargo, en vasos menores de 100 μm de diámetro (o sea, arteriolas, capilares y vénulas), el cambio de la viscosidad por cambio unitario en el hematócrito es mucho menor comparado con el de los vasos de calibre grande. Esto se debe a una diferencia en la naturaleza del flujo a través de los vasos pequeños. Por ende, el cambio neto en la

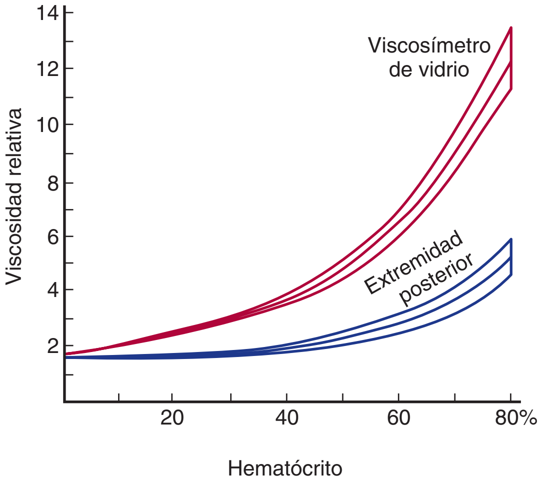


FIGURA 31-21 Efecto de los cambios del hematócrito en la viscosidad relativa de la sangre medida en un viscosímetro de vidrio y en la pata trasera de un perro. En ambos casos, la línea intermedia representa el promedio; las líneas superior e inferior expresan la desviación estándar. (Con autorización de Whittaker SRF, Winton FR: The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hind limb of the dog, and its variation with corpuscular concentration. J Physiol [Lond] 1933;78:338.)

viscosidad por cambio unitario en el hematócrito es mucho más pequeño en el cuerpo que *in vitro* (fig. 31-21). Por tal razón, el hematócrito tiene un efecto relativamente pequeño en la resistencia periférica, salvo cuando las alteraciones son grandes. En la policitemia grave (producción excesiva de leucocitos), el aumento en la resistencia incrementa el trabajo del corazón. Por el contrario, en la anemia marcada, la resistencia periférica disminuye, en parte por el declive en la viscosidad. Por supuesto que el descenso en la hemoglobina disminuye la capacidad portadora de oxígeno de la sangre, pero lo compensa la mejoría en el flujo sanguíneo debida al descenso en la viscosidad.

La viscosidad también se modifica por la composición del plasma y la resistencia de las células a la deformación. Se observan aumentos de viscosidad con importancia clínica en enfermedades con incremento marcado de las proteínas plasmáticas, como las inmunoglobulinas, y asimismo cuando los eritrocitos son más rígidos de lo normal (esferocitosis hereditaria).

PRESIÓN CRÍTICA DE CIERRE

En los tubos rígidos, la relación entre la presión y el flujo de líquidos homogéneos es lineal, pero en los vasos sanguíneos de paredes delgadas *in vivo*, no es así. Cuando se reduce la presión en un vaso sanguíneo pequeño, se llega a un punto en el cual la sangre ya no fluye, aunque la presión no llegue a cero (fig. 31-22). Esto se debe a que los vasos están rodeados por tejidos que ejercen una presión pequeña, pero definitiva sobre ellos y cuando la presión intraluminal cae por debajo de la presión del tejido, los vasos se colapsan. Por ejemplo, en los tejidos inactivos la presión de muchos capilares es baja porque los esfínteres precapilares y las metaarteriolas están constreñidos, y muchos de estos capilares se hallan colapsados. La presión a la cual se interrumpe el flujo se llama **presión crítica de cierre**.

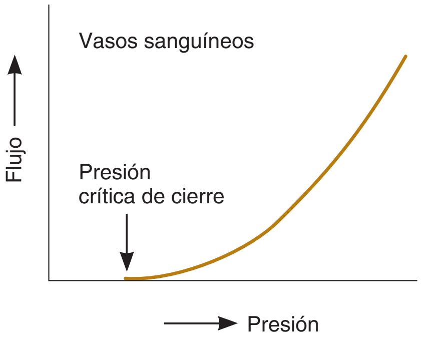


FIGURA 31-22 Relación de la presión y el flujo en los vasos sanguíneos de paredes delgadas.

LEY DE LAPLACE

Tal vez resulte sorprendente que estructuras de paredes tan delgadas y tan delicadas como los capilares no sean más proclives a la rotura. La principal razón de su invulnerabilidad relativa es su diámetro pequeño.

El efecto protector del tamaño pequeño en este caso es un buen ejemplo de la operación de la **ley de Laplace**, un principio físico importante con varias aplicaciones más en fisiología. Esta ley señala que la tensión en la pared de un cilindro (T) es igual al producto de la presión transmural (P) y el radio (r) dividido por el grosor de la pared (w):

$$T = Pr/w$$

La **presión transmural** es la presión dentro del cilindro menos la presión fuera de éste, pero como la presión hística en el cuerpo es baja, casi siempre puede ignorarse y P se iguala a la presión dentro de la víscera. En una víscera de pared delgada, el valor de w es muy bajo y también puede ignorarse, pero se convierte en un factor significativo en vasos como las arterias. Por tanto, en una víscera de pared delgada, P = T dividida por los dos radios principales de la curvatura de la víscera:

$$P = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)$$

En una esfera, $r_1 = r_2$, por lo que

$$P = \frac{2T}{r}$$

En un cilindro, como un vaso sanguíneo, un radio es infinito, por lo que:

$$P = \frac{T}{r}$$

Por consiguiente, mientras más pequeño sea el radio de un vaso sanguíneo, menor es la tensión de la pared necesaria para equilibrar la presión de distensión. Por ejemplo, en la aorta humana, la tensión con presiones normales es cercana a 170 000 dinas/cm y en la vena cava es de 21 000 dinas/cm, pero en los capilares es cercana a 16 dinas/cm.

La ley de Laplace también aclara la desventaja que enfrentan los corazones dilatados. Cuando aumenta el radio de una cavidad cardiaca, debe generarse mayor tensión en el miocardio para producir una presión determinada; por consiguiente, un corazón dilatado debe trabajar más que uno no dilatado. En los pulmones, los radios de la curvatura del alveolo se reducen durante la espiración, por lo cual estas estructuras tenderían a colapsarse por el tirón de la tensión superficial si la tensión no se redujera a causa del agente que disminuye la tensión superficial, el factor surfactante (cap. 34). Otro ejemplo de la operación de esta ley se ve en la vejiga urinaria (cap. 37).

VASOS DE RESISTENCIA Y DE CAPACITANCIA

Las venas constituyen un reservorio sanguíneo importante *in vivo*. En estados normales, se hallan parcialmente colapsadas y son ovaladas al corte transversal. Es posible agregar una gran cantidad de sangre al sistema venoso antes que las venas se distiendan al punto en que un incremento adicional en el volumen generaría un aumento marcado en la presión venosa. Por consiguiente, las venas se llaman **vasos de capacitancia**. Las arterias pequeñas y las arteriolas se denominan **vasos de resistencia** porque son el principal sitio de resistencia periférica (véase más adelante).

En reposo, al menos 50% del volumen sanguíneo circulante está en las venas sistémicas; 12%, en las cavidades cardiacas y, 18%, en la circulación pulmonar de presión baja. Sólo 2% se halla en la aorta; 8%, en las arterias; 1%, en las arteriolas, y 5%, en los capilares (cuadro 31-9). Cuando se administra sangre adicional por transfusión, menos de 1% se distribuye en el sistema arterial (el "**sistema de alta presión**") y el resto se encuentra en las venas sistémicas, la circulación pulmonar y las cavidades cardiacas distintas al ventrículo izquierdo (el "**sistema de baja presión**").

CIRCULACIÓN ARTERIAL Y ARTERIOLAR

La presión y las velocidades sanguíneas en las diversas partes de la circulación sistémica se resumen en la **figura 31-23**. Las relaciones generales en la circulación pulmonar son similares, pero la presión en la arteria pulmonar es de 25/10 mmHg o menos.

VELOCIDAD Y FLUJO SANGUÍNEOS

Aunque la velocidad promedio de la sangre en la porción proximal de la aorta es de 40 cm/s, el flujo es bifásico y la velocidad varía desde 120 cm/s durante la sístole hasta un valor negativo al momento del reflujo transitorio antes del cierre de la válvula aórtica en la diástole. En las porciones distales de la aorta y las grandes arterias, la velocidad es mucho mayor en la sístole que en la diástole. Sin embargo, los vasos son elásticos y el flujo anterógrado es continuo por la recuperación de las paredes vasculares durante la diástole, luego de haberse estirado durante la sístole **(fig. 31-24)**. Parece que el flujo pulsátil mantiene la función óptima de los tejidos, tal vez por efectos distintivos en la transcripción génica. Si un órgano se perfunde con una bomba que produce un flujo no pulsátil, se generan marcadores inflamatorios, hay un incremento gradual en la resistencia vascular y al final falla la perfusión hística.

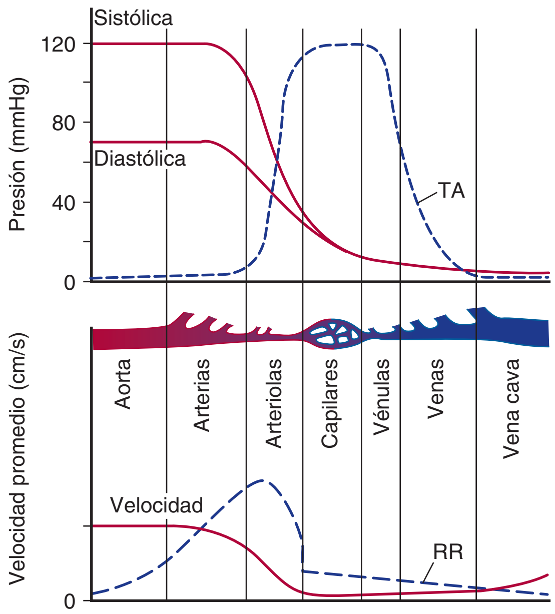


FIGURA 31-23 Diagrama de los cambios en la presión y la velocidad conforme la sangre fluye por la circulación sistémica. TA, área transversal total de los casos, que aumenta desde 4.5 cm^2 en la aorta, hasta 4 500 cm^2 en los capilares (cuadro 31-9). RR, resistencia relativa, que es mayor en las arteriolas.

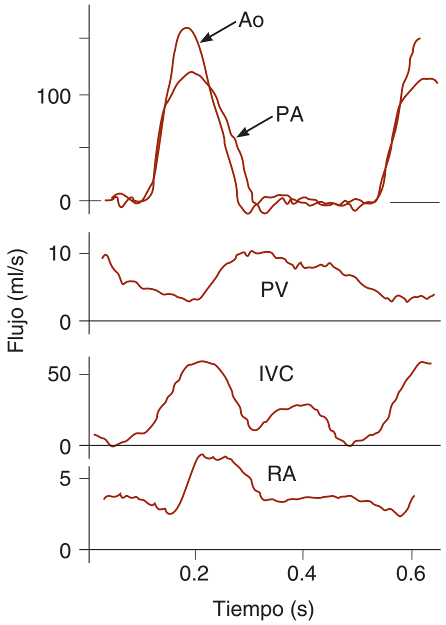


FIGURA 31-24 Cambios en el flujo sanguíneo durante el ciclo cardiaco en el perro. La diástole va seguida de la sístole, que empieza a los 0.1 s y de nuevo a 0.5 s. Los patrones de flujo en seres humanos son similares. Ao, aorta; PA, arteria pulmonar; PV, vena pulmonar; IVC, vena cava inferior; RA, arteria renal. (Con autorización de Milnor WR: Pulsatile blood flow. N Engl J Med 1972;287:27.)

PRESIÓN ARTERIAL

La presión en la aorta, la arteria braquial y otras arterias grandes en un ser humano adulto joven se eleva hasta un nivel máximo (**presión sistólica**) cercano a 120 mmHg durante cada ciclo cardiaco y desciende a un mínimo (**presión diastólica**) de 70 mmHg. Por convención, la presión sanguínea se escribe como la presión sistólica sobre la diastólica, por ejemplo 120/70 mmHg. Un milímetro de mercurio es igual a 0.133 kPa, por lo que en unidades SI (véase Apéndice) este valor es de 16.0/9.3 kPa. La **presión del pulso**, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, tiene un valor normal de 50 mmHg. La **presión media** es el promedio de presión durante todo el ciclo cardiaco. Como la sístole es más corta que la diástole, la presión media es un poco menor al valor intermedio entre la presión sistólica y la diastólica. En realidad sólo puede determinarse si se integra el área de la curva de presión (fig. 31-25); no obstante, como aproximación, la presión media es la presión diastólica más un tercio de la presión del pulso.

La presión disminuye muy poco en las arterias grandes y medianas porque su resistencia al flujo es pequeña, pero cae con rapidez en las arterias pequeñas y en las arteriolas, las cuales son los sitios principales de resistencia periférica contra la cual bombea el corazón. La presión media al final de las arteriolas es de 30 a 38 mmHg. La presión del pulso también disminuye con rapidez hasta cerca de 5 mmHg en los extremos de las arteriolas. La magnitud del descenso de presión a lo largo de las arteriolas varía de modo considerable según estén constreñidas o dilatadas.

EFECTO DE LA GRAVEDAD

Las presiones en la figura 31-24 corresponden a las de los vasos sanguíneos al nivel cardiaco. La presión en cualquier vaso por debajo de dicho nivel es mayor, y en cualquier vaso por arriba del nivel del corazón disminuye por efecto de la gravedad. La magnitud del efecto gravitacional es de 0.77 mmHg/cm de la distancia vertical por arriba o debajo del corazón con la densidad de la sangre normal. Por tanto, en un ser humano adulto en posición vertical, cuando la presión arterial media al nivel del corazón es de 100 mmHg, la presión media en una arteria grande en la cabeza (50 cm por arriba del corazón) es de 62 mmHg (100 – [0.77 × 50]) y la presión en una arteria grande del pie (105 cm por debajo del corazón es de 180 mmHg (100 + [0.77 × 105]). El efecto de la gravedad en la presión venosa es similar (fig. 31-26).

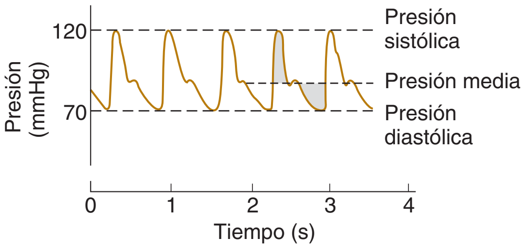


FIGURA 31-25 Curva de presión en la arteria braquial de un ser humano joven normal, que muestra la relación de la presión sistólica y la diastólica con la presión media. El área sombreada arriba de la línea de la presión media es igual al área sombreada debajo de ésta.

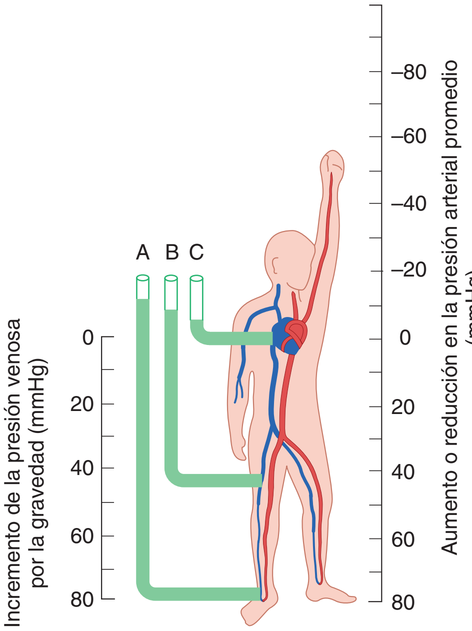

A
B
C
0
20
40
60
80
Incremento de la presión venosa por la gravedad (mmHg)
–80
–60
–40
–20
0
20
40
60
80
Aumento o reducción en la presión arterial promedio (mmHg)

FIGURA 31-26 Efectos de la gravedad en la presión arterial y venosa. La escala de la derecha indica el incremento (o decremento) en la presión media en una arteria grande en cada nivel. La presión media en todas las arterias grandes es cercana a 100 mmHg cuando se hallan al nivel del ventrículo izquierdo. La escala de la izquierda indica el incremento de la presión venosa en cada nivel debido a la gravedad. Los manómetros de la izquierda de la figura indican la altura a la cual se elevaría una columna de sangre en un tubo si se conectara con una vena del tobillo (A), la vena femoral (B) o la aurícula derecha (C), con el sujeto de pie. Las presiones aproximadas en estas ubicaciones con el sujeto acostado; o sea, cuando el tobillo, el muslo y la aurícula derecha están al mismo nivel son 10 mmHg para A, 7.5 mmHg para B y 4.6 mmHg para C.

MÉTODOS PARA MEDIR LA PRESIÓN SANGUÍNEA

Si se introduce un catéter en una arteria, puede medirse la presión sanguínea de manera directa con un manómetro de mercurio o una válvula de presión con la calibración adecuada. Cuando una arteria se ata más allá del punto en el cual se introduce el catéter, se registra una **presión del extremo**, el flujo arterial se interrumpe y toda la energía cinética del flujo se convierte en energía de presión. Por otra parte, cuando se inserta un catéter en T en un vaso y se mide la presión en la rama lateral del catéter, la **presión lateral** registrada, en situaciones en las que el descenso de presión debido a la resistencia es insignificante, es menor que la presión del extremo por la energía cinética del flujo. Esto se debe a que en un tubo o un vaso sanguíneo, la energía total (la suma de energía cinética del flujo y la energía potencial) es constante (**principio de Bernoulli**).

Se debe notar que la caída de presión en cualquier segmento del sistema arterial se debe tanto a la resistencia como a la conversión de energía potencial en energía cinética. Es irreversible la disminución súbita de la presión a causa de la energía que se pierde para contrarestar la resistencia, ya que la energía se disipa en forma de calor, pero la caída de presión originada por la conversión de energía potencial en energía cinética cuando un vaso se estrecha, se revierte si el vaso se ensancha de nuevo (fig. 31-27).

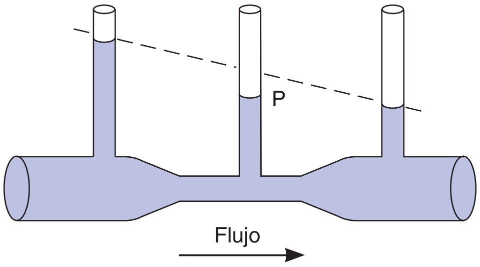


FIGURA 31-27 Principio de Bernoulli. Cuando un líquido fluye por la porción estrecha del tubo, la energía cinética del flujo aumenta conforme se eleva la velocidad y la energía potencial disminuye. Por consiguiente, la presión (P) medida es menor de la que habría sido en ese punto si el tubo no se hubiera estrechado. La línea punteada indica cuál sería el descenso de la presión causado por las fuerzas de fricción si el tubo hubiera tenido un diámetro uniforme.

El principio de Bernoulli también tiene una aplicación significativa en la fisiopatología. Según éste, mientras mayor sea la velocidad de flujo en un vaso, menor es la presión lateral que distiende las paredes. Cuando un vaso se estrecha, la velocidad del flujo en la porción angosta aumenta y la presión de distensión disminuye. Por tanto, cuando un vaso se estrecha a causa de un proceso patológico, como una placa ateroesclerótica, la presión lateral en la constricción disminuye y el estrechamiento tiende a mantenerse a sí mismo.

MÉTODO DE AUSCULTACIÓN

La presión sanguínea arterial en los seres humanos se mide habitualmente por medio del **método auscultatorio**. Un manguito inflable (**manguito de Riva-Roccicuff**) conectado a un manómetro de mercurio (**esfigmomanómetro**) envuelve el brazo, y se coloca un estetoscopio sobre la arteria braquial al nivel del pliegue del codo. El manguito se infla con rapidez hasta que la presión se encuentre muy por arriba de la presión sistólica esperada en la arteria braquial. El manguito ocluye la arteria y no se escuchan ruidos con el estetoscopio. Luego se reduce despacio la presión en el manguito. En el punto donde la presión sistólica de la arteria rebasa apenas la presión del manguito, un chorro de sangre pasa con cada latido cardiaco y bajo el manguito se escucha un sonido sincrónico con cada latido. La presión del manguito a la cual se escucha el primer sonido es la presión sistólica. Conforme disminuye aún más la presión del manguito, los ruidos se vuelven más intensos, y luego mates y amortiguados. Éstos son los **ruidos de Korotkoff**. Por último, en la mayoría de los sujetos tales ruidos desaparecen. Cuando se llevan a cabo al mismo tiempo mediciones directa e indirecta de la presión sanguínea, la presión diastólica de los adultos en reposo se relaciona mejor con la presión en que desaparece el ruido. Sin embargo, en adultos después de hacer ejercicio y en niños, la presión diastólica se relaciona mejor con la presión registrada al momento en que los ruidos se amortiguan. Esto también es aplicable en enfermedades, como hipertiroidismo e insuficiencia aórtica.

Los ruidos de Korotkoff surgen por el flujo turbulento en la arteria braquial. Cuando la arteria se estrecha por el manguito, la velocidad de flujo a través de la constricción rebasa la **velocidad crítica** y se forma un flujo turbulento (fig. 31-19). Con presiones del manguito apenas inferiores a la presión sistólica, sólo fluye sangre por la arteria en la parte máxima de la sístole y la turbulencia intermitente produce un sonido de golpeteo. Mientras la presión en el manguito sea mayor a la presión diastólica de la arteria, el flujo se interrumpe al menos durante la diástole y los sonidos intermitentes tienen una calidad en "estacato". Cuando esta presión se aproxima a la presión diastólica arterial, el vaso aún se constriñe, pero el flujo turbulento es continuo. Los sonidos continuos tienen una calidad amortiguada, más que en "estacato".

PRESIÓN SANGUÍNEA ARTERIAL NORMAL

La presión sanguínea en la arteria braquial de los adultos jóvenes sentados en reposo es cercana a 120/70 mmHg. Como la presión arterial es producto del gasto cardiaco y la resistencia periférica, aquélla se modifica por situaciones que afectan uno o ambos factores. La emoción aumenta el gasto cardiaco y la resistencia periférica, y cerca de 20% de los pacientes hipertensos tiene presiones sanguíneas más altas en el consultorio del médico que en el hogar, durante sus actividades diarias regulares ("hipertensión por bata blanca"). La presión sanguínea disminuye hasta 20 mmHg durante el sueño. Este descenso se reduce o está ausente en la hipertensión.

Existe un acuerdo general de que la presión sanguínea se eleva conforme avanza la edad, pero la magnitud de este incremento es incierto porque la hipertensión es una enfermedad frecuente y su incidencia aumenta con la edad **(Recuadro clínico 31-4)**. Las personas con presiones sanguíneas sistólicas <120 mmHg entre los 50 y 60 años de edad y que nunca manifestaron hipertensión clínica, presentan todavía ese aumento de la presión sistólica toda la vida **(fig. 31-28)**. Tal elevación puede ser la aproximación más cercana al incremento en los individuos normales. Las personas con hipertensión leve sin tratamiento generan un incremento mucho más rápido en la presión sistólica. En ambos grupos, la presión diastólica también se eleva, pero luego empieza a descender en la madurez conforme aumenta la rigidez de las arterias. Por consiguiente, la presión del pulso se eleva conforme avanza la edad.

Resulta interesante que las cifras de presión sistólica y diastólica sean más bajas en mujeres jóvenes comparadas con varones jóvenes hasta los 55 a 65 años de edad, después de lo cual se tornan semejantes. Como hay una relación positiva entre la presión sanguínea y la incidencia de infarto miocárdico y apoplejía (véase más adelante), la presión sanguínea más baja antes de la menopausia en las mujeres puede ser una razón por la cual, en promedio, viven más tiempo que los varones.

CIRCULACIÓN CAPILAR

En cualquier momento sólo 5% de la sangre circulante se halla en los capilares, pero en algún sentido este 5% es la parte más importante del volumen sanguíneo porque constituye la única reserva de la cual entran oxígeno y nutrientes al líquido intersticial; además, a través de ésta pueden ingresar a la corriente sanguínea el dióxido de carbono y los productos de desecho. El intercambio a través de las paredes capilares es esencial para la supervivencia de los tejidos.

RECUADRO CLÍNICO 31-4

Hipertensión

La hipertensión es el aumento sostenido de la presión arterial sistémica. Por lo general, se debe al incremento de la resistencia y es una anomalía muy frecuente en seres humanos. Tal vez sea el resultado de muchas enfermedades **(cuadro 31-12)** y origina trastornos graves. Cuando la resistencia contra la que debe bombear el ventrículo izquierdo (poscarga) se eleva por un periodo prolongado, el músculo cardiaco se hipertrofia. La respuesta inicial es activación de los genes inmediatos-tempranos en el músculo ventricular, seguida de activación de genes implicados en el crecimiento durante la vida fetal. La hipertrofia ventricular izquierda se relaciona con un mal pronóstico. El consumo total de oxígeno del corazón, ya aumentado por el trabajo de expulsar sangre contra una presión elevada (cap. 30), se intensifica aún más porque hay mayor cantidad de músculo. Por tanto, cualquier descenso en el flujo sanguíneo coronario tiene consecuencias más graves en aquellos pacientes hipertensos en comparación con las personas normales, y los grados de estenosis coronaria que no producen síntomas cuando el tamaño del corazón es normal, pueden generar un infarto al miocardio cuando hay crecimiento del corazón.

La incidencia de ateroesclerosis aumenta en la hipertensión y el infarto miocárdico es frecuente, incluso cuando no hay crecimiento cardiaco. Al final, se rebasa la capacidad para compensar la resistencia periférica elevada y el corazón falla. Las personas hipertensas también están predispuestas a las trombosis en los vasos cerebrales y hemorragia cerebral. Una complicación adicional es la insuficiencia renal. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca, apoplejía e insuficiencia renal pueden reducirse mucho con el tratamiento activo de la hipertensión, aunque la hipertensión sea relativamente leve. En aproximadamente 88% de los pacientes con presión sanguínea alta, se desconoce la causa de la hipertensión; por ello, se dice que tienen **hipertensión esencial** (cuadro 31-12). Es probable que dicha hipertensión sea de origen múltiple y también participen algunos factores ambientales.

En otras modalidades de hipertensión, menos frecuentes, se conoce la causa. Es útil revisar estos tipos porque hacen énfasis en las formas en que la fisiología alterada conduce a la enfermedad. Los trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal causan hipertensión renal, al igual que la estenosis (coartación) de la aorta torácica, que aumenta tanto la secreción de renina como la resistencia periférica. Los feocromocitomas, tumores de la médula suprarrenal secretores de noradrenalina y adrenalina, pueden generar hipertensión esporádica o sostenida (cap. 20). Los estrógenos intensifican la secreción de angiotensinógeno y las pastillas anticonceptivas que tienen grandes cantidades de estrógeno quizá causen hipertensión (hipertensión por la píldora) con esta base (cap. 22). El aumento en la secreción de aldosterona u otros mineralocorticoides produce retención renal de sodio, lo cual da lugar a hipertensión. El aumento primario de los mineralocorticoides plasmáticos inhibe la secreción de renina. Por razones desconocidas, la renina plasmática también es baja en 10 a 15% en los pacientes con hipertensión esencial, con cifras normales de mineralocorticoides circulantes (hipertensión con renina baja). Además, las mutaciones en varios genes individuales también son causa conocida de hipertensión. Estos casos de hipertensión monogénica son inusuales, pero informativos. Uno de éstos es el aldosteronismo remediable con glucocorticoide (GRA), en el cual un gen híbrido codifica una aldosterona sintasa sensible a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), con hipoaldosteronismo consecuente (cap. 20). La deficiencia de hidroxilasa 11-β también ocasiona hipertensión porque intensifica la secreción de desoxicorticosterona (cap. 20). La presión sanguínea se normaliza cuando se inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica al suministrar un glucocorticoide. Las mutaciones que disminuyen la hidroxiesteroide 11-β deshidrogenasa inducen pérdida de la especificidad de los receptores para mineralocorticoide (cap. 20) con estimulación de éstos por el cortisol y, en el embarazo, por la concentración elevada de progesterona circulante. Por último, las mutaciones de los genes para los conductos epiteliales de sodio (ENaC) que reducen la desintegración de las subunidades β o γ, aumentan la actividad de dichos conductos y originan la retención renal excesiva de sodio y la hipertensión (síndrome de Liddle; cap. 37).

AVANCES TERAPÉUTICOS

La disminución eficaz de la presión arterial se obtiene con fármacos que antagonizan los receptores adrenérgicos α, en el sistema nervioso periférico o en el central; con fármacos que antagonizan los receptores adrenérgicos β; con medicamentos que inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina así como por los antagonistas de los conductos de calcio que relajan el músculo liso vascular.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Es difícil obtener mediciones precisas de las presiones y los flujos capilares. La presión capilar se ha calculado mediante la valoración de la magnitud de la presión externa necesaria para ocluir los capilares o la magnitud de presión necesaria para hacer que la solución salina empiece a fluir por una micropipeta insertada de manera que su punta esté frente al extremo arteriolar del capilar.

PRESIÓN Y FLUJO CAPILARES

Las presiones capilares varían mucho, pero los valores típicos en los capilares del lecho ungueal humano son de 32 mmHg en el extremo arteriolar y de 15 mmHg en el venoso. La presión del pulso es cercana a 5 mmHg en el extremo arteriolar y cero en el venoso. Los capilares son cortos, pero la sangre se mueve despacio (cerca de 0.07 cm/s) porque el área transversal total del lecho capilar es grande. El

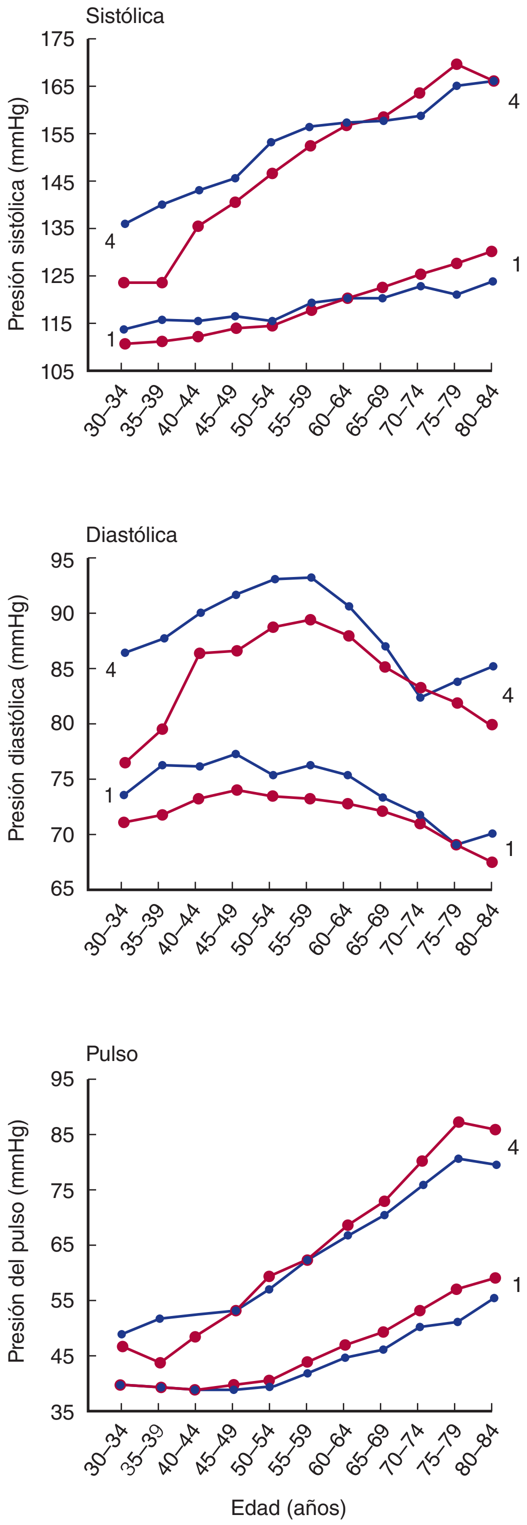


FIGURA 31-28 Efectos de la edad y el género en los componentes de la presión arterial en seres humanos. Los datos son de un grupo grande de individuos estudiados cada dos años durante toda su vida adulta. Grupo 1: personas con presión sanguínea sistólica menor de 120 mmHg a la edad de 50 a 60 años. Grupo 4: individuos con presión sistólica de 160 mmHg o mayor a los 50 a 60 años de edad; o sea, personas con hipertensión leve no tratada. La línea roja muestra los valores en las mujeres, la azul indica los valores para varones. (Modificada con autorización de Franklin SS, et al.: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308.)

CUADRO 31-12 Frecuencia calculada de varias modalidades de hipertensión en la población general hipertensa

	Porcentaje de la población
Hipertensión esencial	88
Hipertensión renal	
Renovascular	2
Parenquimatosa	3
Hipertensión endocrina	
Aldosteronismo primario	5
Síndrome de Cushing	0.1
Feocromocitoma	0.1
Otras presentaciones suprarrenales	0.2
Tratamiento con estrógenos ("hipertensión por la píldora")	1
Diversos (síndrome de Liddle, coartación de la aorta, etc.)	0.6

Datos de Williams GH: Hipertensive vascular disease. En Braunwald E, et al (editors): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. McGraw-Hill, 2001.

tiempo de tránsito desde el extremo arteriolar al venular de un capilar de tamaño promedio es de 1 a 2 s.

EQUILIBRIO CON EL LÍQUIDO INTERSTICIAL

Como se mencionó, la pared capilar es una membrana delgada formada por células endoteliales. Las sustancias pasan por las uniones entre las células endoteliales y por medio de fenestraciones, cuando existen. Algunas también pasan a través de las células por transporte vesicular.

Los factores distintos al transporte vesicular que explican el transporte a través de la pared capilar son la difusión y la filtración (cap. 1). La difusión tiene un valor cuantitativo mucho mayor. El oxígeno y la glucosa se encuentran en mayores concentraciones en la sangre que en el líquido intersticial y difunden hacia éste, mientras el dióxido de carbono lo hace en sentido contrario.

La velocidad de filtración en cualquier punto del capilar depende del equilibrio de fuerzas llamadas a veces **fuerzas de Starling**, en honor al fisiólogo que describió con detalle su manera de operar por primera vez. Una de estas fuerzas es el **gradiente de presión hidrostática** (la presión hidrostática en el capilar menos la presión hidrostática en el líquido intersticial) en ese punto. La presión de líquido intersticial varía de un órgano a otro y hay evidencia considerable de que es subatmosférica (alrededor de –2 mmHg) en el tejido subcutáneo. Sin embargo, es positiva en el hígado y los riñones, y llega hasta 6 mmHg en el cerebro. La otra fuerza es el **gradiente de presión osmótica** a través de la pared capilar (presión coloidosmótica plasmática menos la presión coloidosmótica del líquido intersticial).

Este componente se dirige hacia el interior.

Por tanto:

$$\text{Movimiento de líquido} = k[(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

donde

k = coeficiente de filtración capilar
P_c = presión hidrostática capilar
P_i = presión hidrostática intersticial
π_c = presión coloidosmótica capilar
π_i = presión coloidosmótica intersticial

Por lo general π_i es insignificante; por ello, el gradiente de presión osmótica ($\pi_c - \pi_i$) casi siempre es igual a la presión oncótica. El coeficiente de filtración capilar toma en cuenta, y es proporcional a, la permeabilidad de la pared capilar y al área disponible para la filtración. La magnitud de las fuerzas de Starling en un capilar clásico del músculo, se muestra en la figura 31-29. El líquido se desplaza hacia el espacio intersticial en el extremo arteriolar del capilar y hacia el interior del capilar en el extremo venular. En otros capilares, el equilibrio de las fuerzas de Starling puede ser distinto. Por ejemplo, el líquido sale en casi toda la longitud de los capilares en los glomérulos renales. Por otro lado, el líquido se desplaza hacia los capilares casi en la longitud completa del intestino. Se filtran casi 24 L de líquido en los capilares cada día. Esto se aproxima al 0.3% del gasto cardiaco. Casi 85% del líquido filtrado se reabsorbe a los capilares y el resto regresa a la circulación a través de los linfáticos.

Se debe hacer notar que las moléculas pequeñas a menudo se equilibran con los tejidos cerca del extremo arteriolar de cada capilar. En esta situación, la difusión total podría aumentar mediante el incremento del flujo sanguíneo; o sea que el intercambio está **limitado por el flujo** (fig. 31-30). Por el contrario, se dice que la transferencia de sustancias que no se equilibran con los tejidos durante su paso por los capilares está **limitada por la difusión**.

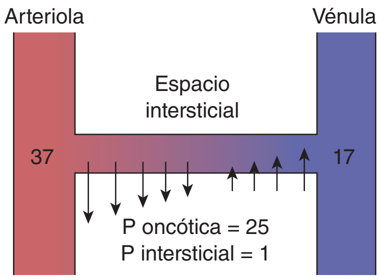


FIGURA 31-29 Esquema de los gradientes de presión a través de la pared de un capilar muscular. Los números en los extremos arteriolar y venular del capilar son las presiones hidrostáticas en mmHg en esos sitios. Las flechas indican la magnitud aproximada y el sentido del movimiento del líquido. En este ejemplo, la diferencial de presión en el extremo arteriolar del capilar es 11 mmHg ([37 – 1] – 25) hacia afuera; en el extremo opuesto, es de 9 mmHg (25 – [17 – 1]) hacia adentro.

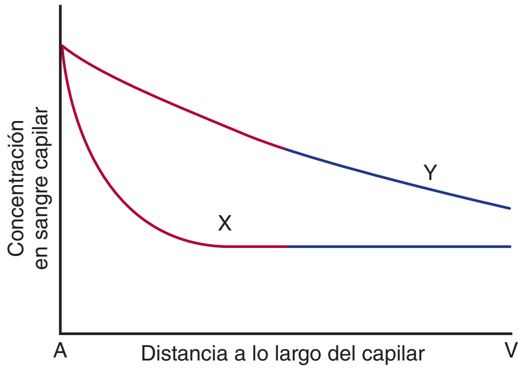


FIGURA 31-30 Intercambio a través de las paredes capilares, limitado por el flujo y la difusión. A y V indican los extremos arteriolar y venular del capilar. La sustancia X se equilibra con los tejidos (el desplazamiento hacia los tejidos iguala el movimiento hacia fuera) mucho antes que la sangre salga del capilar, mientras la sustancia Y no se equilibra. Si otros factores permanecen constantes, la cantidad de X que ingresa a los tejidos sólo puede aumentar si se incrementa el flujo sanguíneo; es decir, está limitada por el flujo. El desplazamiento de Y está limitado por la difusión.

CAPILARES ACTIVOS E INACTIVOS

En los tejidos en reposo, la mayor parte de los capilares se halla colapsada. En los tejidos activos, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se dilatan. La presión intracapilar se eleva, rebasa la presión de cierre de los vasos y la sangre fluye por todos los capilares. La relajación del músculo liso de las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se debe a la acción de los metabolitos vasodilatadores formados en el tejido activo (cap. 32).

Después de un estímulo nocivo, la sustancia P liberada por el reflejo axónico (cap. 33) aumenta la permeabilidad capilar. La bradicinina y la histamina también incrementan la permeabilidad capilar. Cuando los capilares se estimulan de manera mecánica, se vacían (reacción blanca; cap. 33), tal vez por la contracción de los esfínteres precapilares.

CIRCULACIÓN VENOSA

La sangre fluye por los vasos sanguíneos, incluidas las venas, sobre todo por la acción de bombeo del corazón. Sin embargo, el flujo venoso se facilita gracias al latido cardiaco, el aumento en la presión intratorácica negativa durante cada inspiración y las contracciones del músculo esquelético las cuales comprimen las venas (**bomba muscular**).

PRESIÓN Y FLUJO VENOSOS

La presión en las vénulas es de 12 a 18 mmHg, la cual cae de forma constante en las venas más grandes hasta cerca de 5.5 mmHg en las venas grandes fuera del tórax.

La presión en las grandes venas a su entrada en la aurícula derecha (**presión venosa central**) promedia 4.6 mmHg, pero fluctúa con la respiración y la actividad cardiaca.

Al igual que la presión arterial, la presión venosa periférica se modifica con la gravedad. Aumenta 0.77 mmHg por cada centímetro por debajo de la aurícula derecha y disminuye una cantidad similar por cada centímetro arriba de la aurícula derecha donde se mida la presión (fig. 31-26). Por tanto, en proporción, la gravedad tiene mayor efecto en la presión venosa comparada con la arterial.

Cuando la sangre fluye de las vénulas a las venas grandes, su velocidad promedio aumenta conforme disminuye el área transversal total de los vasos. En las grandes venas, la velocidad de la sangre es casi la cuarta parte de la velocidad en la aorta, de 10 cm/s en promedio.

BOMBA TORÁCICA

Durante la inspiración, la presión intraarterial desciende de −2.5 a −6 mmHg. Esta presión negativa se transmite a las grandes venas y, en menor medida, a la aorta; por ello, la presión venosa central fluctúa de casi 6 mmHg durante la espiración a cerca de 2 mmHg durante la inspiración tranquila. El decremento de la presión venosa en el curso de la inspiración ayuda al retorno venoso. Cuando el diafragma desciende durante la inspiración, la presión intraabdominal se eleva y esto también comprime la sangre hacia el corazón porque el flujo retrógrado hacia las venas es impedido por las válvulas venosas.

EFECTOS DEL LATIDO CARDIACO

Las variaciones en la presión auricular se transmiten a las grandes venas; esto genera las **ondas a, c** y **v** de la curva de presión venosa-pulso (cap. 30). La presión auricular cae de manera aguda en la fase de expulsión de la sístole ventricular porque las valvas auriculoventriculares se desplazan hacia abajo, lo cual aumenta la capacidad de las arterias. Esta acción succiona sangre hacia las aurículas desde las grandes venas. La succión de sangre a las aurículas durante la sístole contribuye mucho al retorno venoso, sobre todo con frecuencias cardiacas altas.

Cerca del corazón, el flujo venoso se vuelve pulsátil. Cuando la frecuencia cardiaca es baja, hay dos periodos de flujo máximo detectables, uno durante la sístole ventricular y otro en la diástole temprana, en el periodo de llenado ventricular rápido (fig. 31-24).

BOMBA MUSCULAR

En las extremidades, las venas están rodeadas por músculo estriado y la contracción de estos músculos durante la actividad comprime las venas. También es probable que las pulsaciones de las arterias cercanas compriman las venas. Como las válvulas venosas impiden el flujo inverso, la sangre se desplaza hacia el corazón. Durante la bipedestación inmóvil, cuando se manifiesta todo el efecto de la gravedad, la presión venosa en el tobillo es de 85 a 90 mmHg (fig. 31-26). El estancamiento de sangre en las venas de la pierna reduce el retorno venoso, con la disminución consecuente del gasto cardiaco, a veces hasta el punto del desmayo. Las contracciones rítmicas de los músculos de las piernas mientras una persona permanece de pie sirven para disminuir la presión venosa en las piernas a menos de 30 mmHg porque impulsan la sangre hacia el corazón. Este movimiento centrípeto de la sangre disminuye en pacientes con **venas varicosas** porque sus válvulas son insuficientes. Estas personas pueden generar estasis y edema en los tobillos. Sin embargo, incluso cuando las válvulas tienen insuficiencia, las contracciones musculares aún producen el movimiento básico de la sangre hacia el corazón porque la resistencia de las venas más grandes en dirección del corazón es menor que la resistencia de los vasos pequeños lejos del corazón.

PRESIÓN VENOSA EN LA CABEZA

En posición vertical, la presión venosa en las partes del cuerpo por arriba del corazón está disminuida por la fuerza de gravedad. Las venas del cuello se colapsan por arriba del punto en que la presión venosa es cercana a cero. Sin embargo, los senos durales tienen paredes rígidas y no se colapsan. Por tanto, la presión dentro de ellos en posición de pie o sentada es inferior a la atmosférica. La magnitud de la presión negativa es proporcional a la distancia vertical por arriba de la parte alta de las venas cervicales colapsadas y en el seno sagital superior tal vez sea hasta de −10 mmHg. Los neurocirujanos deben tener presente este hecho. A veces, los procedimientos neuroquirúrgicos se realizan con el paciente sentado. Si se abre uno de los senos durante una de esas operaciones, éste succiona aire, lo cual origina **embolia gaseosa**.

EMBOLIA GASEOSA

Como el aire, a diferencia de un líquido, es compresible, su presencia en la circulación tiene consecuencias graves. El movimiento anterógrado de la sangre depende de que la sangre es incompresible. Grandes cantidades de aire llenan el corazón y detienen la circulación, lo que causa muerte súbita porque la mayor cantidad del aire es comprimida por los ventrículos que se contraen, en lugar de impulsarla por las arterias. Las cantidades pequeñas de aire se despejan del corazón con la sangre, pero las burbujas se alojan en los vasos sanguíneos pequeños. La capilaridad superficial de las burbujas aumenta mucho la resistencia al flujo sanguíneo y éste se reduce o detiene. El bloqueo de los vasos pequeños en el cerebro genera anomalías neurológicas graves, incluso letales. El tratamiento con oxígeno hiperbárico (cap. 36) es valioso porque la presión reduce el tamaño de los émbolos gaseosos. En animales de experimentación, la cantidad de aire que produce una embolia gaseosa letal es muy variable, según la parte y la velocidad con la cual entre en las venas. A veces es posible inyectar hasta 100 ml sin efectos adversos, mientras que en otras situaciones, una embolia de sólo 5 ml resulta letal.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA

La **presión venosa central** es sensible de medirse de manera directa mediante la inserción de un catéter en las grandes venas del tórax. La **presión venosa periférica** se relaciona bien con la presión venosa central en la mayor parte de las situaciones. Para medir la presión venosa periférica, se introduce en una vena del brazo una aguja conectada a un manómetro que contiene solución salina. La vena periférica debe estar al nivel de la aurícula derecha (un punto intermedio en el diámetro torácico desde la espalda en decúbito dorsal). Los valores obtenidos en milímetros de solución salina pueden convertirse en milímetros de mercurio (mmHg) si se dividen por 13.6 (la densidad del mercurio). La cantidad en que la presión venosa periférica rebase la presión venosa central aumenta con la distancia en las venas desde el corazón. La presión media normal en la vena antecubital es de 7.1 mmHg, comparada con una presión media de 4.6 mmHg en las venas centrales.

Puede hacerse una estimación bastante precisa de la presión venosa sin equipo alguno, tan sólo con notar la altura hasta la cual se distienden las venas del cuello cuando el sujeto se acuesta con la cabeza un poco elevada sobre el corazón. La distancia vertical entre la aurícula derecha y el lugar en que se colapsa la vena (sitio donde la presión es cero) corresponde a la presión venosa en milímetros de sangre.

La presión venosa central disminuye durante la respiración con presión negativa y choque. Aquélla aumenta cuando hay respiración con presión positiva, pujo, expansión del volumen sanguíneo e insuficiencia cardiaca. En la insuficiencia cardiaca congestiva avanzada o en caso de obstrucción de la vena cava superior, la presión en la vena antecubital puede llegar a valores de 20 mmHg o más.

CIRCULACIÓN LINFÁTICA Y VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL

CIRCULACIÓN LINFÁTICA

En estados normales, la salida de líquido rebasa la entrada a través de las paredes capilares, pero el líquido adicional ingresa a los linfáticos y regresa por ellos hacia la sangre. Esto impide que se eleve la presión del líquido intersticial y promueve el recambio del líquido hístico. El flujo linfático normal en 24 h es de 2 a 4 L.

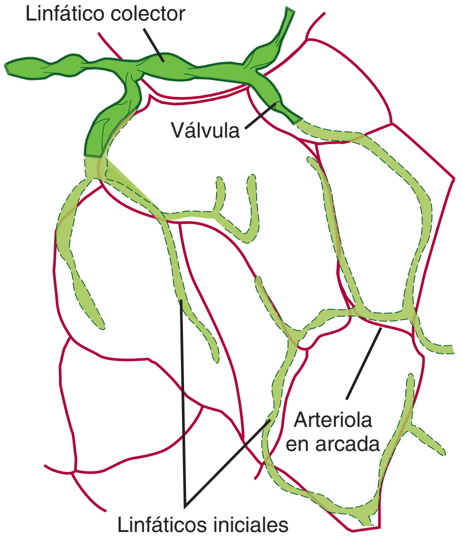


FIGURA 31-31 Linfáticos iniciales que drenan en los linfáticos colectores en el mesenterio. Nótese la estrecha relación con las arteriolas de las arcadas, indicadas por líneas rojas sencillas. (Con autorización de Schmid Schönbein GW, Zeifach BW: Fluid pump mechanisms in initial lymphatics. News Physiol Sci 1994;9:67.)

Los vasos linfáticos se dividen en dos tipos: linfáticos iniciales y linfáticos colectores (fig. 31-31). Los primeros carecen de válvulas y músculo liso en las paredes, y se encuentran en regiones, como el intestino o el músculo estriado. Tal vez el líquido hístico ingrese en ellos a través de uniones laxas entre las células endoteliales que forman sus paredes. Al parecer, el líquido es empujado por las contracciones musculares de los órganos, y por la contracción de arteriolas y vénulas, con las cuales se relacionan a menudo. Tal líquido drena en los linfáticos colectores, que tienen válvulas y músculo liso en las paredes; se contraen de manera peristáltica; esto impulsa la linfa por los vasos. El flujo de los linfáticos colectores es favorecido, además, por el movimiento del músculo estriado, la presión intratorácica negativa durante la inspiración y el efecto de succión del flujo sanguíneo de alta velocidad en las venas donde los linfáticos terminan. Sin embargo, las contracciones son el principal factor que impulsa la linfa.

OTRAS FUNCIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Cantidades apreciables de proteína entran en el líquido intersticial en el hígado y el intestino, y cantidades menores lo hacen desde la sangre de otros tejidos. Las macromoléculas ingresan a los linfáticos, tal vez por las uniones entre las células endoteliales, y las proteínas regresan a la corriente sanguínea a través de los linfáticos. La cantidad de proteína que retorna de esta manera en un día es igual a 25 a 50% de la proteína plasmática total circulante. El transporte de los ácidos grasos de cadena larga y el colesterol absorbidos desde el intestino por los linfáticos se describe en el capítulo 26.

VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL

La cantidad de líquido en los espacios intersticiales depende de la presión capilar, presión del líquido intersticial, presión oncótica, coeficiente de filtración capilar, número de capilares activos, flujo linfático y volumen total de líquido extracelular (ECF). La proporción entre la resistencia venular precapilar y poscapilar también es importante. La constricción precapilar disminuye la presión de filtración, mientras la constricción poscapilar la eleva. Los cambios en cualquiera de estas variables producen cambios en el volumen del líquido intersticial. Los factores que fomentan el aumento de dicho volumen se resumen en el cuadro 31-13. El **edema** es la acumulación de líquido intersticial en cantidades excesivas.

En los tejidos activos, la presión capilar se incrementa, a menudo hasta el punto de sobrepasar la presión oncótica a todo lo largo del capilar. Además, los metabolitos con actividad osmótica pueden acumularse de manera temporal en el líquido intersticial porque es imposible eliminarlos a la velocidad que se producen. A medida que éstos se acumulan, ejercen un efecto osmótico que disminuye la magnitud del gradiente osmótico generado por la presión oncótica. Por tanto, la cantidad de líquido que sale de los capilares aumenta mucho y la cantidad que ingresa se reduce. El flujo linfático se incrementa; esto disminuye el volumen de líquido, el cual de otra manera se acumularía, pero el ejercicio del músculo, por ejemplo, incrementa más el volumen hasta 25%.

CUADRO 31-13 **Causas del aumento en el volumen de líquido intersticial y edema**

Aumento en la presión de filtración
Constricción venular
Aumento de presión venosa (insuficiencia cardiaca, válvulas con insuficiencia, obstrucción venosa, aumento del volumen del líquido extracelular (ECF) total, efecto de la gravedad, etc.)
Descenso del gradiente de presión osmótica a través del capilar
Disminución de concentración plasmática de proteína
Acumulación de sustancias con actividad osmótica en el espacio intersticial
Aumento de la permeabilidad capilar
Sustancia P
Histamina y sustancias relacionadas
Cininas, etc.
Flujo linfático inadecuado

El líquido intersticial tiende a acumularse en las regiones en declive por efecto de la gravedad. En posición vertical, los capilares de las piernas están protegidos de la presión arterial alta por las arteriolas, pero la presión venosa elevada se transmite a ellos por las vénulas. Las contracciones del músculo estriado preservan la presión venosa baja porque bombean la sangre al corazón (véase antes) cuando el individuo se mueve; sin embargo, si permanece de pie por periodos prolongados, al final se acumula líquido y aparece el edema. Los tobillos también se hinchan durante viajes prolongados cuando los viajeros permanecen sentados por largo tiempo con los pies en declive. La obstrucción venosa contribuye al edema en estas situaciones.

Siempre que hay retención anómala de sal en el organismo, también se retiene agua. La sal y el agua se distribuyen en todo el líquido extracelular y, como el volumen de líquido intersticial aumenta, como consecuencia hay predisposición al edema. La retención de sal y agua es un factor en el edema presente en la insuficiencia cardiaca, la nefrosis y la cirrosis, pero también existen variaciones en los mecanismos que regulan el desplazamiento de líquido a través de las paredes capilares en estas enfermedades. Por ejemplo, en la insuficiencia cardiaca congestiva, la presión venosa casi siempre se eleva, con un incremento consecuente en la presión capilar. En la cirrosis hepática, la presión oncótica es baja porque la síntesis hepática de proteínas plasmáticas disminuye y, en la nefrosis, la presión oncótica es baja por la pérdida de grandes cantidades de proteína en la orina.

Otra causa de edema es el drenaje linfático inadecuado. El edema originado por la obstrucción linfática se denomina **linfedema** y el líquido de este edema tiene un alto contenido proteínico. Si persiste, causa un trastorno inflamatorio crónico que conduce a la fibrosis del tejido intersticial. Una causa de linfedema es la mastectomía radical, durante la cual se extirpan los ganglios linfáticos axilares y esto reduce el drenaje linfático. En la filariasis, los gusanos parásitos migran a los linfáticos y los obstruyen. Con el tiempo, la acumulación de líquido más la reacción del tejido dan origen a la hinchazón masiva, casi siempre en las piernas o el escroto (**elefantiasis**).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre consiste en una suspensión de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en un líquido rico en proteínas conocido como plasma.
- Las células sanguíneas se originan en la médula ósea y están sujetas a renovación regular; la mayoría de las proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado.
- La hemoglobina, almacenada en los eritrocitos, transporta oxígeno a los tejidos periféricos. La hemoglobina fetal está especializada para facilitar la difusión de oxígeno de la madre al feto durante el desarrollo. Las formas mutantes de hemoglobina causan anomalías eritrocíticas y anemia.
- Oligosacáridos de estructuras complejas, específicos por grupos de individuos, constituyen la base del sistema ABO de grupos sanguíneos. Los oligosacáridos del grupo sanguíneo AB, así como otras moléculas de grupo sanguíneo, pueden inducir la producción de anticuerpos en sujetos no expuestos antes, luego de transfusiones inapropiadas, con consecuencias potencialmente graves consecutivas a la aglutinación de los eritrocitos.
- La sangre fluye del corazón a las arterias y las arteriolas, de allí a los capilares y, al final, a vénulas y venas para regresar al corazón. Cada segmento de la vasculatura tiene propiedades contráctiles específicas y mecanismos reguladores con una participación fisiológica. Los principios físicos de la presión, la tensión de la pared y el calibre vascular regulan el flujo sanguíneo en cada segmento de la circulación.
- La transferencia de oxígeno y nutrientes de la sangre a los tejidos, así como la recolección de desechos metabólicos, ocurre sólo en los lechos capilares.
- El líquido también sale de la circulación a través de las paredes capilares. Una parte se reabsorbe; el resto entra al sistema linfático, el cual al final drena en las venas subclavias para regresar al líquido a la corriente sanguínea.
- La hipertensión es el aumento en la presión sanguínea media, casi siempre crónica y frecuente en los seres humanos; puede tener consecuencias graves si no se trata. Casi todos los casos de hipertensión son de causa desconocida, pero varias mutaciones génicas explican modalidades inusuales de la enfermedad y aportan información sobre los mecanismos que controlan la dinámica del sistema circulatorio y su integración a otros órganos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los siguientes tiene el área transversal *total* más grande de todo el cuerpo?
   A) Arterias.
   B) Arteriolas.
   C) Capilares.
   D) Vénulas.
   E) Venas.
2. El flujo linfático del pie
   A) aumenta cuando un individuo se levanta de decúbito y se pone de pie.
   B) se incrementa si se masajea el pie.
   C) aumenta cuando la permeabilidad capilar disminuye.
   D) se reduce si las válvulas de las piernas son incompetentes.
   E) disminuye con el ejercicio.

3. La presión en un capilar del músculo estriado es de 35 mmHg en el extremo arteriolar y de 14 mmHg en el venular. La presión intersticial es de 0 mmHg. La presión coloidosmótica es de 25 mmHg en el capilar y de 1 mmHg en el intersticio. La fuerza neta que produce el movimiento del líquido a través de la pared capilar en el extremo arteriolar es de
   A) 3 mmHg hacia afuera del capilar.
   B) 3 mmHg hacia el interior del capilar.
   C) 10 mmHg hacia afuera del capilar.
   D) 11 mmHg hacia afuera del capilar.
   E) 11 mmHg hacia adentro del capilar.
4. La velocidad del flujo sanguíneo
   A) es mayor en los capilares que en las arteriolas.
   B) es mayor en las venas que en las vénulas.
   C) es mayor en las venas que en las arterias.
   D) cae a cero en la aorta descendente durante la diástole.
   E) se reduce en un área constreñida de un vaso sanguíneo.
5. Cuando aumenta el radio de los vasos de resistencia, ¿cuál de los siguientes se incrementa?
   A) Presión sanguínea sistólica.
   B) Presión sanguínea diastólica.
   C) Viscosidad sanguínea.
   D) Hematócrito.
   E) Flujo sanguíneo capilar.
6. Paciente de 30 años de edad que acude a su médico familiar y refiere cefalea y vértigo. Un estudio sanguíneo indica que su hematócrito es de 55% y se diagnostica policitemia. ¿Cuál de las variables siguientes también debería aumentar?
   A) La presión sanguínea media.
   B) El radio de los vasos de resistencia.
   C) El radio de los vasos de capacitancia.
   D) La presión venosa central.
   E) El flujo sanguíneo capilar.
7. Un farmacólogo descubre un fármaco que estimula la producción de receptores para factor de crecimiento endotelial vascular. Está emocionado porque este compuesto podría ser valioso en el tratamiento de
   A) cardiopatía coronaria.
   B) cáncer.
   C) enfisema.
   D) diabetes insípida.
   E) dismenorrea.
8. ¿Por qué cambia la respuesta dilatadora a la acetilcolina inyectada, a otra respuesta constrictora con daño al endotelio?
   A) Se genera más sodio.
   B) Se genera más bradicinina.
   C) El daño hace que disminuya el pH de las capas restantes de la arteria.
   D) El daño aumenta la producción de endotelina por el endotelio.
   E) El daño interfiere en la producción de óxido nítrico por el endotelio.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Curry, RE, Adamson RH: Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. Cardiovasc Res 2010;87:218.

de Montalembert M: Management of sickle cell disease. Br Med J 2008;337:626.

Miller JL: Signaled expression of fetal hemoglobin during development. Transfusion 2005;45:1229.

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411.

Semenza GL: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem 2007;102:840.

CAPÍTULO

32

Mecanismos reguladores cardiovasculares

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Esbozar los mecanismos neurales que controlan la presión sanguínea arterial y la frecuencia cardiaca, incluidos los receptores; vías aferentes y eferentes; vías integradoras centrales, así como mecanismos efectores implicados.
- Describir los efectos directos del dióxido de carbono y la hipoxia sobre el área rostral ventrolateral del bulbo raquídeo.
- Describir cómo contribuye el proceso de autorregulación al control del calibre vascular.
- Identificar los factores paracrinos y las hormonas que regulan el tono vascular, sus fuentes y mecanismos de acción.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos y otros mamíferos han desarrollado múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares. Estos mecanismos aumentan el suministro sanguíneo a los tejidos activos e incrementan o disminuyen la pérdida de calor corporal mediante la redistribución de la sangre. En presencia de desafíos como una hemorragia, preservan el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro. Cuando el desafío que se enfrenta es grave, el flujo hacia estos órganos se mantiene a expensas de la circulación en el resto del organismo.

Los ajustes circulatorios se realizan mediante la modificación del gasto de la bomba (corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo las arteriolas) o modificación de la cantidad de sangre acumulada en los vasos de capacitancia (las venas). La regulación del gasto cardiaco se describe en el capítulo 30. El calibre de las arteriolas se ajusta en parte por autorregulación (cuadro 32-1). También aumenta en los tejidos activos por efecto de metabolitos vasodilatadores de producción local, se modifica por sustancias secretadas en el endotelio y se somete a la regulación sistémica de sustancias vasoactivas circulantes y los nervios que llegan a las arteriolas. Asimismo, el calibre de los vasos de capacitancia se modifica por las sustancias vasoactivas circulantes y a los nervios vasomotores. Los mecanismos reguladores sistémicos tienen acción sinérgica con los procesos locales y ajustan las respuestas vasculares en todo el cuerpo.

Los términos **vasoconstricción** y **vasodilatación** casi siempre se utilizan para referirse a la constricción y la dilatación de los vasos de resistencia. Los cambios en el calibre de las venas se denominande manera específica **venoconstricción** y **venodilatación**.

CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

INERVACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

La mayor parte de los vasos constituyen ejemplos de órganos efectores del sistema autónomo que reciben fibras de la división simpática, pero no de la parasimpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras noradrenérgicas simpáticas terminan en los vasos sanguíneos en todas partes del organismo para mediar la vasoconstricción. Además de su inervación vasoconstrictora, los vasos de resistencia del músculo estriado están inervados por fibras vasodilatadoras, las cuales aunque viajan con los nervios simpáticos, son colinérgicas (**sistema vasodilatador colinérgico simpático**). Los nervios mencionados son inactivos en el reposo, pero se activan durante el estrés o el ejercicio. No se cuenta con pruebas de un sistema vasodilatador colinérgico simpático en seres humanos; es más probable que la dilatación de los vasos de músculo estriado en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático dependa de las acciones de la adrenalina liberada por la médula suprarrenal. La activación de los receptores adrenérgicos β_2 en los vasos que llevan sangre al músculo estriado induce la vasodilatación.

Se conocen algunas excepciones de la norma de que sólo el sistema nervioso simpático controla el músculo liso de vasos. Las arterias en el tejido eréctil de los órganos de la reproducción, del útero y algunos vasos de la cara y los vasos de las glándulas salivales, también pueden ser controlados por nervios parasimpáticos.

Aunque las arteriolas y los otros vasos de resistencia tienen inervación más densa, todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares y las vénulas, contienen músculo liso y reciben fibras nerviosas motoras de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras que llegan a los vasos de resistencia regulan el flujo sanguíneo en los tejidos y la presión sanguínea. Las fibras que van a los vasos de capacitancia venosa varían el volumen de sangre "almacenada" en las venas. La inervación de la mayoría de las venas es escasa, pero las esplácnicas están bien inervadas. La venoconstricción se produce por estímulos que también activan los nervios vasoconstrictores de las arteriolas. El descenso resultante en la capacidad venosa aumenta el retorno venoso, lo cual desplaza la sangre a la parte arterial de la circulación.

Cuando se seccionan los nervios simpáticos (**simpatectomía**), se dilatan los vasos sanguíneos. Uno de los muchos factores que median la constricción o la vasodilatación de los vasos es un cambio en el nivel de actividad (aumento o disminución) en los impulsos de nervios simpáticos (cuadro 32-1).

CUADRO 32-1 Resumen de factores que afectan el calibre de las arteriolas

Vasoconstricción	Vasodilatación
Factores locales	
Descenso de temperatura local	Aumento de CO_2 y decremento de O_2
Autorregulación	Aumento de K^+, adenosina, lactato
	Descenso de pH local
	Aumento de temperatura local
Productos endoteliales	
Endotelina-1	Óxido nítrico
Liberación local de serotonina plaquetaria	Cininas
Tromboxano A_2	Prostaciclina
Agentes neurohumorales circulantes	
Adrenalina (salvo en músculo estriado e hígado)	Adrenalina en músculo estriado e hígado
Noradrenalina	Proteína relacionada con el gen de la calcitonina
Arginina vasopresina	Sustancia P
Angiotensina II	Histamina
Sustancia de tipo digital endógena	Péptido auricular natriurético
Neuropéptido Y	Péptido intestinal vasoactivo
Factores neurales	
Aumento en la descarga de nervios simpáticos	Disminución de la descarga de los nervios simpáticos
	Activación de nervios vasodilatadores colinérgicos simpáticos para la vasculatura del músculo esquelético de las extremidades

INERVACIÓN DEL CORAZÓN

El corazón es un ejemplo de órgano efector que recibe influencias antagónicas de las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo. La liberación de noradrenalina desde los nervios simpáticos posganglionares activa los receptores adrenérgicos β_1 del corazón, en particular en los nódulos sinoauricular (SA), auriculoventricular (AV), el tejido de conducción de His-Purkinje y el tejido contráctil de aurículas y ventrículos. En respuesta a la estimulación de nervios simpáticos, aumentan la frecuencia cardiaca (**cronotropismo**); la velocidad de transmisión en el tejido de conducción del corazón (**dromotropismo**) y la potencia de la contracción ventricular (**inotropismo**). Por otra parte, la liberación de acetilcolina desde los nervios parasimpáticos posganglionares (como el neumogástrico) activa los receptores nicotínicos del corazón, en particular en los nódulos SA y AV y el músculo auricular. En respuesta a la estimulación del nervio neumogástrico, disminuye la frecuencia cardiaca, la velocidad de transmisión por el nódulo AV y la contractilidad auricular.

La descripción anterior es una explicación demasiado simplista del control de la función del corazón por parte del sistema nervioso autónomo. En las terminaciones de los nervios de ese tipo se detectan receptores adrenérgicos y colinérgicos que modulan la liberación del transmisor desde las terminaciones nerviosas. Por ejemplo, la liberación de acetilcolina desde las terminaciones del nervio neumogástrico inhibe la liberación de noradrenalina de las terminaciones de nervios simpáticos, de modo que ello intensifica los efectos de activación del nervio vago o neumogástrico en el corazón.

Se advierte un grado moderado de descarga tónica en los nervios simpáticos del corazón en reposo, pero se advierte enorme descarga vagal tónica (**tono vagal**) en seres humanos y otros animales de gran peso. Después de la administración de antagonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos como la atropina, la frecuencia cardiaca en seres humanos aumenta desde 70 latidos, que es la cifra normal en reposo, a 150 a 180 latidos por minuto (lpm), porque ningún elemento antagoniza al tono simpático. En humanos en quienes se bloquean los sistemas noradrenérgico y colinérgico la frecuencia es de casi 100 lpm.

CONTROL CARDIOVASCULAR

El aparato cardiovascular está sometido a influencias nerviosas que provienen de diversas zonas del tronco encefálico, prosencéfalo y corteza insular. Dicho tronco recibe incluso retroalimentación de receptores sensitivos en los vasos (como barorreceptores y quimiorreceptores). En la figura 32-1 se muestra un modelo simplificado del circuito de control por retroalimentación. El aumento en las señales nerviosas del tallo encefálico a los nervios simpáticos reduce

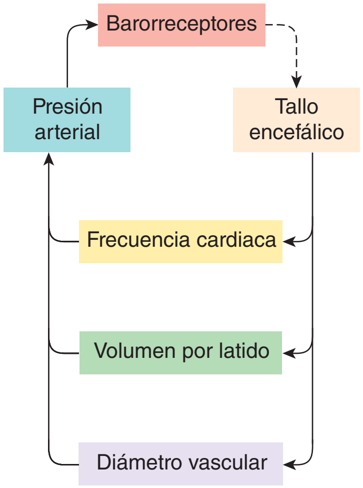


FIGURA 32-1 Control de la presión arterial por retroalimentación. La señal excitadora del tallo encefálico a los nervios simpáticos que van al corazón y a la vasculatura, aumenta la frecuencia cardiaca y el volumen por latido, y disminuye el diámetro vascular. En conjunto, estos efectos aumentan la presión arterial, lo cual activa el reflejo barorreceptor para reducir la actividad en el tallo encefálico.

el diámetro vascular (constricción arteriolar), incrementa el volumen por latido y la frecuencia cardiaca, lo cual contribuye a la elevación de la presión sanguínea. A su vez, esto origina un aumento en la actividad de los barorreceptores, los cuales emiten señales al tallo encefálico para disminuir las señales nerviosas hacia los nervios simpáticos.

La vasoconstricción y el descenso en la cantidad de sangre en los reservorios venosos casi siempre acompañan a los aumentos en la constricción arteriolar, aunque los cambios en los vasos de capacitancia no siempre son paralelos a las variaciones en los vasos de resistencia. En presencia de un incremento en la actividad nerviosa simpática en el corazón y la vasculatura, casi siempre hay un decremento relacionado en la actividad de las fibras vagales que van al corazón. Por el contrario, un descenso en la actividad simpática genera vasodilatación, reducción de la presión sanguínea y aumento en el almacenamiento sanguíneo en los reservorios venosos. Por lo general hay un descenso concomitante en la frecuencia cardiaca, pero esto se debe sobre todo a la estimulación de la inervación vagal del corazón.

CONTROL BULBAR DEL APARATO CARDIOVASCULAR

Una de las principales fuentes de señales excitadoras de los nervios simpáticos que controlan la vasculatura son las neuronas situadas cerca de la superficie pial en el **bulbo raquídeo**, en su parte **rostral ventrolateral** (RVLM; fig. 32-2). A veces, esta región se denomina área vasomotora. Los axones de las neuronas de la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se dirigen en sentido dorsal y medial, luego descienden en la columna lateral de la médula espinal a la columna gris intermediolateral (IML) toracolumbar. Aquéllas contienen feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT; cap. 7), pero parece que el transmisor excitador que secretan es glutamato y no adrenalina. La compresión neurovascular de la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se ha vinculado a veces con **hipertensión esencial** en seres humanos **(Recuadro clínico 32-1)**.

La actividad de las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo depende de muchos factores **(cuadro 32-2)**. No sólo incluye las fibras muy importantes de los barorreceptores arteriales y venosos, sino también las fibras de otras partes del sistema nervioso, y de quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Además, algunos estímulos actúan de manera directa sobre el área vasomotora.

Hay haces descendentes desde la corteza cerebral (sobre todo la corteza límbica) al área vasomotora, los cuales tienen un relevo en el hipotálamo. Estas fibras son las encargadas del aumento en la presión sanguínea y la taquicardia que producen las emociones, como la excitación sexual y la ira. Las conexiones entre el hipotálamo y el área vasomotora son recíprocas, con aferentes del tallo encefálico que cierran el circuito.

La distensión pulmonar induce vasodilatación y descenso de la presión sanguínea. Esta respuesta está mediada por las aferentes vagales de los pulmones que inhiben la señal vasomotora. Por lo general, el dolor causa aumento de la presión arterial por impulsos aferentes de la formación reticular, que convergen en la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Sin embargo, el dolor intenso y prolongado tal vez origine vasodilatación y lipotimia. Tal vez la actividad en las aferentes de músculos en el ejercicio tenga un efecto presor similar a través de la vía hacia la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. La respuesta presora a la estimulación de nervios aferentes somáticos se denomina **reflejo somatosimpático**.

El bulbo raquídeo es un sitio importante de origen de señales excitadoras hacia las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo **(fig. 32-3)**. En el **cuadro 32-3** se resumen las situaciones que influyen en la frecuencia cardiaca. En general, los estímulos que aumentan esta última también elevan la presión sanguínea, mientras aquellos que disminuyen la frecuencia cardiaca, reducen la presión arterial. Sin embargo, hay excepciones, como la hipotensión y la taquicardia generadas por la estimulación de los receptores auriculares de estiramiento y la generación de hipertensión y bradicardia por el aumento en la presión intracraneal.

BARORRECEPTORES

Los **barorreceptores** son receptores de estiramiento en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos. Los receptores del **seno carotídeo** y el **cayado aórtico** vigilan la circulación arterial. También existen receptores en las paredes de las aurículas derecha e izquierda, a la entrada de la vena cava superior, la vena cava inferior y las venas pulmonares, así como en la circulación pulmonar. El conjunto de estos receptores en la parte de baja presión de la circulación se denomina **receptores cardiopulmonares**.

El seno carotídeo es una pequeña dilatación de la arteria carótida interna, justo arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva en sus ramas externa e interna **(fig. 32-4)**. Los barorreceptores se ubican en esta dilatación; asimismo, se encuentran en la pared del cayado aórtico. Los receptores se sitúan en la adventicia de los vasos. Las fibras nerviosas aferentes del seno carotídeo forman una rama distinta del nervio glosofaríngeo, el **nervio del seno carotídeo**. Las fibras del cayado aórtico forman una rama del nervio vago, el **nervio depresor aórtico**.

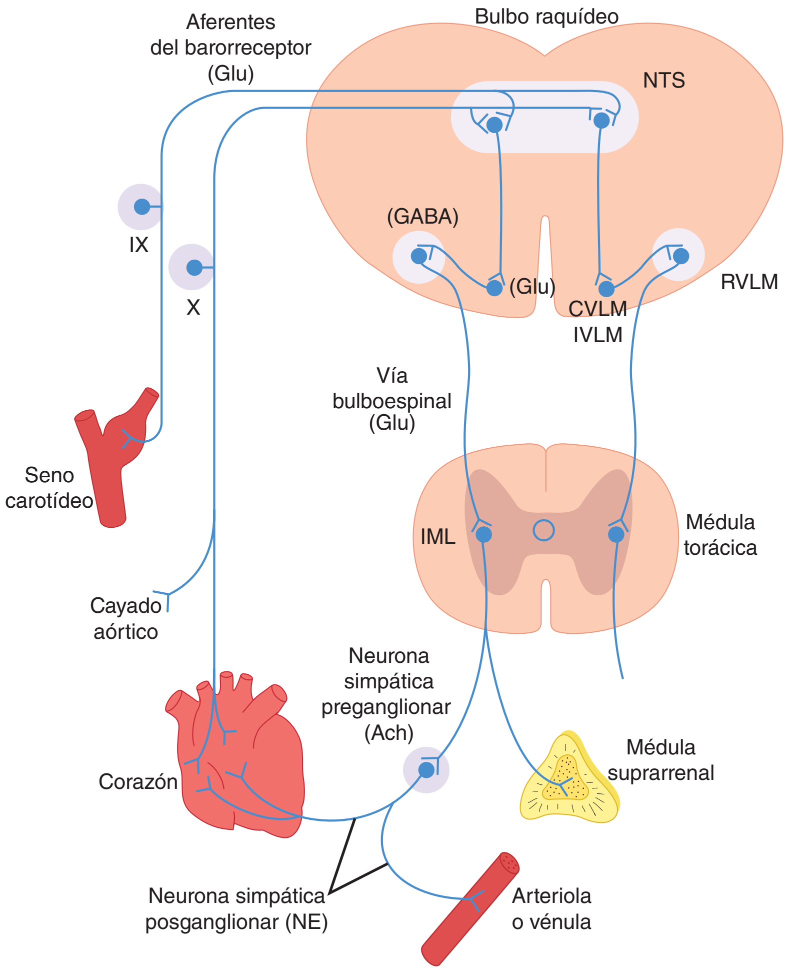


FIGURA 32-2 Vías básicas implicadas en el control bulbar de la presión arterial. La porción rostral ventrolateral del bulbo raquídeo (RVLM) constituye uno de los principales puntos de impulsos excitadores que llegan a los nervios simpáticos que controlan la función de los vasos sanguíneos. Dichas neuronas reciben impulsos inhibidores de los que les llegan de los barorreceptores por medio de una neurona inhibidora en la porción ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM). El sitio en que terminan las fibras aferentes barorreceptoras es el núcleo del fascículo solitario (NTS). Los neurotransmisores putativos en las vías se indican entre paréntesis. Ach, acetilcolina; GABA, ácido aminobutírico γ; Glu, glutamato; IML, columna gris intermediolateral; IVLM, parte ventrolateral intermedia del bulbo raquídeo; NE, noradrenalina; NTS, núcleo del haz solitario; IX, nervio glosofaríngeo; X, nervio vago.

Los barorreceptores se estimulan por distensión de las estructuras en las cuales se localizan; por ello, emiten señales a mayor velocidad cuando se eleva la presión en las estructuras mencionadas. Sus fibras aferentes pasan por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el bulbo raquídeo. La mayoría termina en el **núcleo del haz solitario** (NTS) y el transmisor excitador que secretan es el glutamato (fig. 32-2). Las proyecciones excitadoras (glutamato) se extienden del núcleo del haz solitario a la parte **ventrolateral caudal del bulbo raquídeo** (CVLM), donde estimulan a las neuronas inhibidoras secretoras de ácido aminobutírico γ (GABA) que se proyectan a la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Las proyecciones excitadoras también se extienden del núcleo del haz solitario a las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal (fig. 32-3). Por tanto, el aumento en la descarga del barorreceptor *inhibe* la descarga tónica de los nervios simpáticos y *excita* los nervios vagales del corazón. Estos cambios nerviosos generan vasodilatación, venodilatación, caída de la presión sanguínea, bradicardia y descenso del gasto cardiaco.

ACTIVIDAD NERVIOSA DE LOS BARORRECEPTORES

Éstos son más sensibles a la presión pulsátil que a la presión constante. Un declive en la presión del pulso sin cambio en la presión media reduce la velocidad de descarga del barorreceptor, lo cual da lugar a un aumento de la presión sanguínea y taquicardia. Con cifras normales de presión arterial (presión media cercana a 100 mmHg), aparece una salva de potenciales de acción en una sola fibra del barorreceptor durante la sístole, pero hay pocos potenciales de acción en la diástole temprana (fig. 32-5). Con presiones medias menores, este cambio fásico en la activación es aún más marcado, con actividad sólo durante la sístole. Con estas presiones bajas, la velocidad general de activación se reduce de manera considerable. El umbral para inducir actividad en el nervio del seno carotídeo es cercano a 50 mmHg; la acción máxima ocurre con 200 mmHg con actividad a través del ciclo cardiaco.

Cuando se aísla un seno carotídeo y se perfunde, y hay desnervación de los demás barorreceptores, no hay descarga en las fibras afe-

RECUADRO CLÍNICO 32-1

Hipertensión esencial y compresión neurovascular de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo (RVLM)

En casi 80% de los pacientes con presión arterial alta, se desconoce la causa de la hipertensión; en estos casos, se dice que tienen **hipertensión esencial** (cap. 31). Hay datos disponibles que apoyan la idea de que la **compresión neurovascular** de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se relaciona con hipertensión esencial en algunos sujetos. Por ejemplo, las personas con un schwannoma (neuroma del acústico) o un meningioma que esté muy cerca de RVLM tienen también hipertensión arterial. La angiografía por resonancia magnética (MRA) se ha usado para comparar la incidencia de compresión neurovascular en sujetos hipertensos y normotensos, y para relacionar los índices de actividad nerviosa simpática con la presencia o la ausencia de compresión. Algunos de estos estudios mostraron mayor incidencia de la coexistencia de compresión neurovascular e hipertensión esencial, en comparación con otras modalidades de hipertensión o presión arterial normal; sin embargo, otros mostraron la presencia de compresión en sujetos normotensos. Por otro lado, hubo marcada relación positiva entre la presencia de compresión neurovascular y aumento de la actividad simpática.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En el decenio de 1970, el doctor Peter Jannetta, un neurocirujano de Pittsburgh, Pennsylvania, desarrolló una técnica para la "descompresión microvascular" del bulbo raquídeo en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y el espasmo hemifacial, que él atribuía a la compresión pulsátil de las arterias vertebral y cerebral posteroinferior sobre el V y el VII pares craneales. El desplazamiento de las arterias para alejarlas de los nervios conducía a la reversión de los síntomas neurológicos en muchos casos. Algunos de estos pacientes también eran hipertensos y tuvieron reducciones posoperatorias en la presión arterial. Más tarde, unos cuantos estudios en seres humanos hallaron que la descompresión quirúrgica de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo a veces aliviaba la hipertensión. Han surgido también señalamientos que la hipertensión cede después de descompresión quirúrgica en sujetos con un schwannoma o meningioma muy junto a un RVLM.

rentes del seno perfundido y no se origina caída de la presión sanguínea ni de la frecuencia cardiaca del animal cuando la presión de perfusión es menor de 30 mmHg (fig. 32-6). En el seno carotídeo, con presiones de perfusión de 70 a 110 mmHg hay una relación casi lineal entre la presión de perfusión y la reducción súbita de la presión sanguínea sistémica y la frecuencia cardiaca. Con presiones de perfusión mayores de 150 mmHg ya no hay un aumento adicional en la respuesta, tal vez porque la frecuencia de descarga del barorreceptor y el grado de inhibición de la actividad nerviosa simpática son máximos.

CUADRO 32-2 Factores que afectan la actividad de la región rostral ventrolateral del bulbo

Estimulación directa
CO_2
Hipoxia
Señales excitadoras
Corteza a través del hipotálamo
Sustancia gris periacueductal mesencefálica
Formación reticular del tallo encefálico
Vías del dolor
Aferentes somáticas (reflejo somatosimpático)
Quimiorreceptores carotídeos y aórticos
Señales inhibidoras
Corteza a través del hipotálamo
Región ventrolateral caudal del bulbo
Núcleos del rafe caudal bulbar
Aferentes de distensión pulmonar
Barorreceptores carotídeos, aórticos y cardiopulmonares

Con base en la descripción previa, resulta evidente que los barorreceptores del lado arterial de la circulación, sus conexiones aferentes con las áreas cardiovasculares bulbares y las vías eferentes de estas áreas constituyan un mecanismo de retroalimentación refleja que estabiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. Cual-

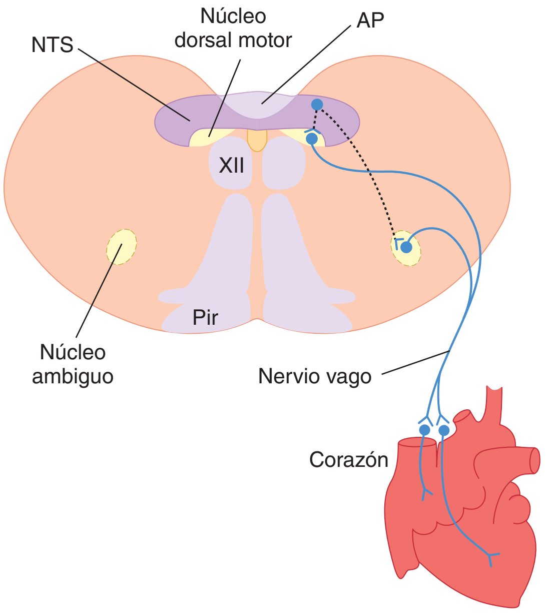


FIGURA 32-3 Vías básicas participantes en el control bulbar de la frecuencia cardiaca mediante el nervio vago. Las neuronas en el núcleo del fascículo solitario (NTS) establecen proyecciones y excitan las neuronas parasimpáticas preganglionares cardiacas, más bien en el núcleo ambiguo. Algunas se ubican también en el núcleo motor dorsal del vago; sin embargo, este último contiene sobre todo neuronas motoras vagales que se proyectan al tubo digestivo. AP, área postrema; Pir, pirámide; XII, núcleo del hipogloso.

CUADRO 32-3 Factores que afectan la frecuencia cardiaca

Frecuencia cardiaca acelerada por:
Descenso de actividad en barorreceptores arteriales
Aumento de actividad en receptores de estiramiento auricular
Inspiración
Excitación
Ira
La mayoría de los estímulos dolorosos
Hipoxia
Ejercicio
Hormonas tiroideas
Fiebre
Frecuencia cardiaca disminuida por:
Aumento en la actividad de los barorreceptores arteriales
Espiración
Temor
Aflicción
Estimulación de las fibras del dolor en el nervio trigémino
Aumento de presión intracraneal

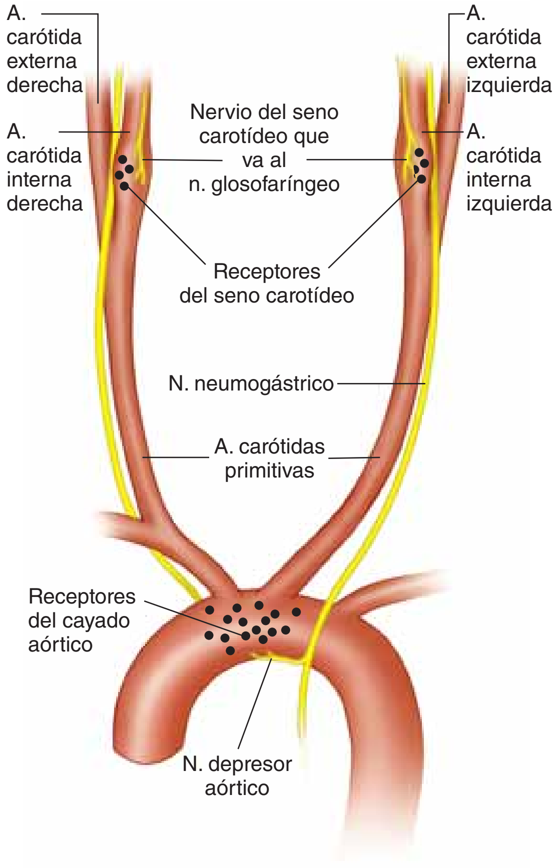

A. carótida externa derecha
A. carótida externa izquierda
Nervio del seno carotídeo que va al n. glosofaríngeo
A. carótida interna derecha
A. carótida interna izquierda
Receptores del seno carotídeo
N. neumogástrico
A. carótidas primitivas
Receptores del cayado aórtico
N. depresor aórtico

FIGURA 32-4 Áreas barorreceptoras en el seno carotídeo y el cayado aórtico. Un conjunto de barorreceptores (receptores de distensión o estiramiento) está situado en el seno carotídeo, que es una pequeña dilatación dentro de la arteria carótida interna, exactamente por arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva en sus ramas interna y externa. Los receptores mencionados reciben fibras de una rama del nervio glosofaríngeo que es el nervio del seno carotídeo. Un segundo grupo de barorreceptores están en la pared del cayado aórtico; reciben fibras de una rama del nervio neumogástrico que es el nervio depresor aórtico.

quier caída en la presión sanguínea sistémica disminuye la descarga inhibidora en los nervios amortiguadores, con un incremento compensador en la presión sanguínea y el gasto cardiaco. Cualquier aumento en la presión induce dilatación de las arteriolas y reduce el gasto cardiaco hasta que la presión sanguínea regresa a su nivel normal previo.

REAJUSTE DE BARORRECEPTORES

En la hipertensión crónica, el mecanismo reflejo barorreceptor se “reajusta” para mantener una presión sanguínea alta, en lugar de la normal. En estudios de perfusión en animales con hipertensión experimental, el incremento de la presión en el seno carotídeo aislado reduce la presión sistémica elevada; el descenso en la presión de perfusión incrementa la presión alta (fig. 32-6). Se sabe poco sobre cómo y por qué ocurre esto, pero el reajuste se presenta pronto en animales de experimentación; también éste se revierte con rapidez, tanto en animales de experimentación como en situaciones clínicas.

FUNCIÓN DE LOS BARORRECEPTORES EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA A CORTO PLAZO

Los cambios en la frecuencia del pulso y la presión arterial que ocurren en seres humanos cuando se ponen de pie o se acuestan, se deben en mayor medida a los reflejos barorreceptores. La función de los receptores puede probarse mediante la vigilancia de los cambios en la frecuencia cardiaca en función del aumento de la presión arterial durante la infusión del agonista adrenérgico α fenilefrina. En la figura 32-7 se muestra una respuesta normal; desde una presión sistólica aproximada de 120 a 150 mmHg, hay una relación lineal entre la presión y la disminución de la frecuencia cardiaca (mayor intervalo RR). Los barorreceptores son muy importantes en el control de la presión arterial a corto plazo. La activación del reflejo permite los ajustes rápidos en la presión arterial como respuesta a cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica durante el ejercicio.

Al principio, la presión arterial se eleva de manera súbita después de la sección bilateral de los nervios barorreceptores o de lesiones bilaterales del núcleo del haz solitario. Sin embargo, luego de un tiempo la presión arterial media regresa casi a los niveles de control, pero hay enormes fluctuaciones en la presión durante el día. La eliminación del reflejo barorreceptor impide que un individuo responda a los estímulos que provocan cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica, incluidos los ejercicios y los cambios posturales. A largo plazo, el cambio en la presión arterial causado por la pérdida del reflejo barorreceptor se denomina **hipertensión neurógena**.

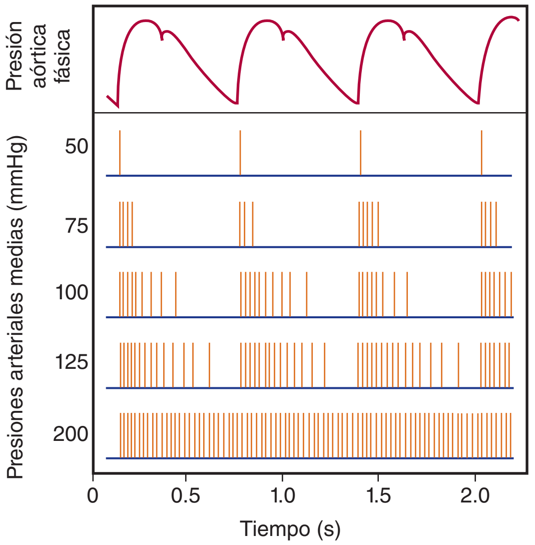


FIGURA 32-5 Descargas (*líneas verticales*) en una sola fibra nerviosa aferente del seno carotídeo con varios niveles de presión arterial media, graficadas contra los cambios en la presión aórtica en el tiempo. Los barorreceptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, como se muestra en el registro de la presión aórtica fásica. (Con autorización de Levy MN & Pappano AJ: *Cardiovascular Physiology*, 9th ed. Mosby, 2007.)

RECEPTORES AURICULARES DE ESTIRAMIENTO Y CARDIOPULMONARES

Los receptores de estiramiento en las aurículas son de dos tipos: los que emiten descargas sobre todo durante la sístole auricular (tipo A) y aquellos que generan descargas principalmente al final de la diástole, al momento del llenado auricular máximo (tipo B). La descarga de los barorreceptores tipo B aumenta cuando el retorno venoso se incrementa, y disminuye con la respiración con presión positiva, lo cual indica que estos barorreceptores responden sobre todo a la distensión de las paredes auriculares. Los ajustes circulatorios reflejos iniciados por el aumento en la descarga de la mayoría, si no en todos estos receptores, incluyen vasodilatación y reducción súbita de la presión arterial. Sin embargo, la frecuencia cardiaca se incrementa, en lugar de disminuir.

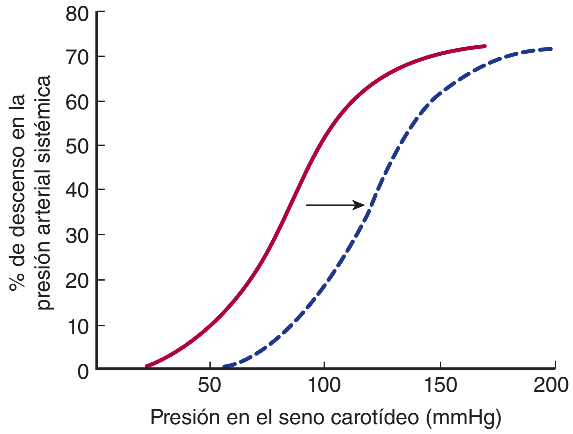


FIGURA 32-6 Caída de la presión arterial sistémica producida por incremento de varios valores de la presión en el seno carotídeo aislado. Línea continua: respuesta en un mono normal. **Línea punteada:** respuesta en un mono hipertenso que demuestra el reajuste del barorreceptor (*flecha*).

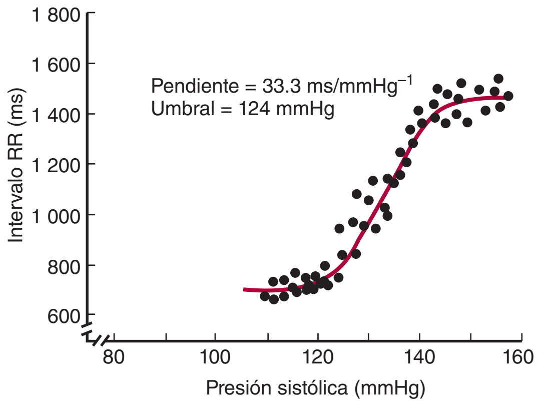


FIGURA 32-7 Descenso mediado por el barorreflejo en la frecuencia cardiaca durante la infusión de fenilefrina en un sujeto humano. Nótese que los valores del intervalo RR del electrocardiograma, los cuales se grafican en el eje vertical, guardan una proporción inversa con la frecuencia cardiaca. (Con autorización de Kotrly K y cols.: Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. Br J Anaesth 1986;58:406.)

Los receptores en las superficies endocárdicas de los ventrículos se activan durante la distensión ventricular. La respuesta es bradicardia vagal e hipotensión, comparable a un reflejo barorreceptor. Es probable que los receptores de estiramiento del ventrículo izquierdo participen en la preservación del tono vagal que conserva la frecuencia cardiaca baja en reposo. Se conocen varias sustancias inductoras de los reflejos por la activación de quimiorreceptores cardiopulmonares y probablemente participen en varios trastornos cardiovasculares (Recuadro clínico 32-2).

MANIOBRA DE VALSALVA

La función de los receptores puede valorarse mediante la vigilancia de los cambios en el pulso y la presión arterial que ocurren como respuesta a periodos breves de pujo (espiración forzada contra la glotis cerrada: la **maniobra de Valsalva**). Ésta ocurre normalmente durante la tos, la defecación y el levantamiento de objetos pesados. La presión arterial se eleva al principio del pujo (fig. 32-8) porque el incremento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco. Los descensos en la presión arterial y la presión del pulso inhiben a los barorreceptores; esto genera taquicardia y aumento en la resistencia periférica. Cuando la glotis se abre y la presión intratorácica regresa a la normalidad, el gasto cardiaco se restaura, pero los vasos periféricos están constreñidos. Por tanto, la presión arterial se eleva por arriba de lo normal, lo que estimula a los barorreceptores y causa bradicardia y descenso en la presión hasta valores normales.

RECUADRO CLÍNICO 32-2

Receptores cardiopulmonares quimiosensibles

Desde hace casi 150 años, se sabe que la activación de las fibras vagales C quimiosensibles en la región cardiopulmonar (p. ej., región yuxtacapilar de los alveolos, ventrículos, aurículas, grandes venas y arteria pulmonar) causa bradicardia marcada, hipotensión y un periodo breve de apnea seguido de respiración rápida y superficial. Este patrón de respuesta se llama **reflejo de Bezold-Jarisch** y recibió los nombres de los individuos que comunicaron por primera vez estos datos. Tal reflejo puede inducirse con diversas sustancias, incluidas capsaicina, serotonina, fenilbiguanida y veratridina. Aunque al principio se consideró una curiosidad farmacológica, cada vez hay más evidencia que apoya la idea de que el reflejo de Bezold-Jarisch se activa durante algunas situaciones fisiopatológicas. Por ejemplo, este reflejo puede activarse durante la isquemia y la reperfusión miocárdicas como resultado del aumento en la producción de radicales de oxígeno y por agentes usados como contraste radiográfico para la angiografía coronaria. Esto quizá contribuya a la hipotensión que con frecuencia es una complicación resistente de esta enfermedad. La activación de receptores cardiopulmonares quimiosensibles tal vez también sea parte de un mecanismo de defensa que protege a las personas de peligros químicos tóxicos. La activación de los reflejos cardiopulmonares puede reducir la cantidad de contaminantes inspirados absorbidos en la sangre, lo cual protege los órganos vitales de la toxicidad potencial de dichos contaminantes y facilita su eliminación. Por último, el síndrome de lentitud cardiaca con hipotensión (**síncope vasovagal**) se ha atribuido a la activación del reflejo de Bezold-Jarisch. El síncope vasovagal puede aparecer después de permanecer mucho tiempo en posición vertical, lo cual genera estancamiento de la sangre en las extremidades inferiores y disminuye el volumen sanguíneo intracardiaco (también llamado **síncope postural**). Este fenómeno se exagera si se combina con deshidratación. Los barorreceptores del seno carotídeo perciben la hipotensión arterial resultante y las fibras aferentes de estos receptores desencadenan las señales autonómicas que aumentan la frecuencia cardiaca y la contractilidad. Sin embargo, los receptores de presión en la pared del ventrículo izquierdo responden con la emisión de señales que producen bradicardia paradójica y descenso de la contractilidad; lo que causa hipotensión marcada y súbita. Asimismo, las personas sienten mareo y podrían experimentar pérdida breve del estado de conciencia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intervención de mayor importancia en personas que experimentan crisis de síncope neurógeno es evitar la deshidratación y las situaciones que inducen el hecho adverso. Los episodios del síncope se pueden disminuir en frecuencia o evitar, con una ingestión mayor de cloruro de sodio en los alimentos o por administración de mineralocorticoides. El síncope vasovagal se ha tratado con **antagonistas de los receptores adrenérgicos** β y **disopiramida**, antiarrítmico que antagoniza los conductos de sodio. También se han utilizado los marcapasos cardiacos para estabilizar la frecuencia cardiaca durante episodios que normalmente desencadenarían bradicardia.

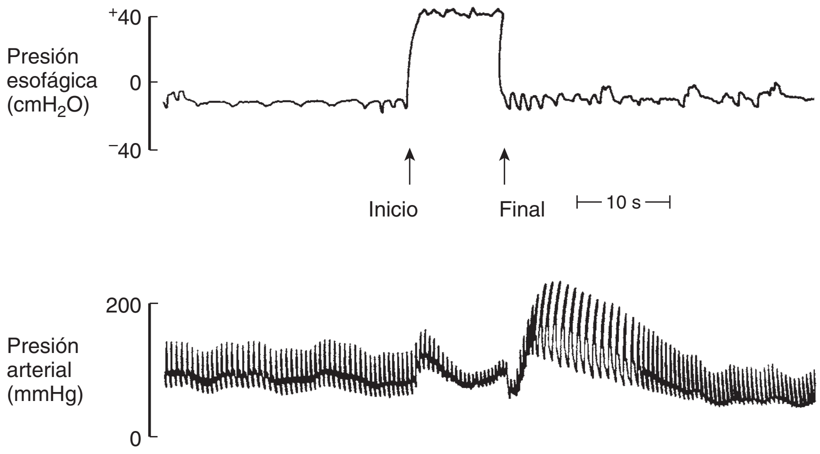


FIGURA 32-8 Diagrama de la respuesta al pujo (maniobra de Valsalva) en un varón normal, registrada con una aguja en la arteria braquial. La presión arterial se eleva al principio del esfuerzo porque el aumento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco. (Cortesía de M. McIlroy.)

En pacientes que no tienen un sistema nervioso simpático funcional, se producirán aún cambios de la frecuencia cardiaca porque están intactos los barorreceptores y los neumogástricos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia autonómica, un síndrome en el cual se altera la función autonómica, no hay cambios en la frecuencia cardiaca. Por razones que aún se desconocen, los individuos con hiperaldosteronismo primario tampoco presentan los cambios en la frecuencia cardiaca y el aumento en la presión arterial cuando la presión intratorácica regresa a la normalidad. Su respuesta a la maniobra de Valsalva se normaliza luego de extirpar el tumor secretor de aldosterona.

REFLEJO QUIMIORRECEPTOR PERIFÉRICO

Los **quimiorreceptores arteriales periféricos** en los **cuerpos carotídeos y aórticos** tienen índices muy altos de flujo sanguíneo. Estos receptores se activan sobre todo por el descenso de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), pero también responden al incremento en la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y el pH. Los quimiorreceptores ejercen sus efectos principales en la respiración, pero su activación también causa vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de varios factores, incluidos los cambios en la respiración. Un efecto directo en la activación del quimiorreceptor es el aumento de la actividad nerviosa vagal. No obstante, la hipoxia produce hiperpnea y aumento en la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal, efectos que causan taquicardia y aumento del gasto cardiaco. Una hemorragia generadora de hipotensión estimula los quimiorreceptores por el decremento del flujo sanguíneo a los quimiorreceptores, con la anoxia consiguiente por estancamiento en esos órganos. La descarga del quimiorreceptor contribuye a la producción de las **ondas de Mayer**. Éstas no deben confundirse con las **ondas de Traube-Hering**, que corresponden a fluctuaciones en la presión arterial sincronizadas con la respiración. Las ondas de Mayer son oscilaciones lentas y regulares en la presión arterial que ocurren con una frecuencia aproximada de una en 20 a 40 s durante la hipotensión. En tales condiciones, la hipoxia estimula los quimiorreceptores. La estimulación eleva la presión arterial, lo cual mejora el flujo sanguíneo en los órganos receptores y elimina el estímulo a los quimiorreceptores; por ello, la presión cae y se inicia un nuevo ciclo.

QUIMIORRECEPTORES CENTRALES

Cuando la presión intracraneal aumenta, se afecta el riego sanguíneo a las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo; la hipoxia y la hipercapnia locales incrementan su descarga. Esto activa los quimiorreceptores centrales situados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo. El aumento resultante en la presión arterial sistémica (**reflejo de Cushing**) tiende a restaurar el flujo sanguíneo al bulbo raquídeo. En un intervalo considerable, la elevación de la presión arterial es proporcional a la de la presión intracraneal. El incremento en la presión arterial induce un descenso reflejo en la frecuencia cardiaca a través de los barorreceptores arteriales. Por tal razón, es característica la bradicardia y no la taquicardia en pacientes con hipertensión intracraneal.

La elevación de la presión parcial de dióxido de carbono estimula la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, pero el efecto directo de la hipercapnia es la vasodilatación. Por consiguiente, las acciones central y periférica tienden a cancelarse entre sí. La hiperventilación moderada, que disminuye de modo significativo la presión de dióxido de carbono en la sangre, origina vasoconstricción cutánea y cerebral en seres humanos, pero hay poco cambio en la presión arterial. La exposición a altas concentraciones de dióxido de carbono se relaciona con vasodilatación cutánea y cerebral marcada, pero en otras regiones hay vasoconstricción y, casi siempre, aumento lento en la presión arterial.

REGULACIÓN LOCAL

AUTORREGULACIÓN

La habilidad de los tejidos para controlar su propio flujo sanguíneo se conoce como **autorregulación**. La mayoría de los lechos vasculares posee una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante variaciones en la resistencia vascular, de manera que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante. Dicha capacidad está bien desarrollada en los riñones (cap. 37), pero también se ha observado en mesenterio, músculo estriado, cerebro, hígado y miocardio. Quizá se deba en parte a la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento (**teoría miogénica de la autorregulación**). Conforme se eleva la presión, los vasos sanguíneos se distienden y las fibras de músculo liso vasculares que rodean los vasos se contraen. Si se propone que el músculo responde a la tensión en la pared vascular, esta teoría podría explicar el mayor grado de contracción con presiones más altas; la tensión en la pared es proporcional a la presión de distensión multiplicada por el radio del vaso (ley de Laplace; cap. 31), y la conservación de una tensión de la pared determinada conforme se eleva la presión, requeriría un descenso en el radio. Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos "metabolitos" también contribuyen a la autorregulación (**teoría metabólica de la autorregulación**). Cuando disminuye el flujo sanguíneo, aquéllos se acumulan y los vasos se dilatan; si el flujo sanguíneo aumenta, los mismos tienden a diluirse y ser arrastrados.

METABOLITOS VASODILATADORES

Los cambios metabólicos que producen vasodilatación incluyen el descenso en la presión de oxígeno y el pH en la mayoría de los tejidos. Estos cambios inducen relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares. En particular, una caída focal en la presión de oxígeno puede iniciar un programa de expresión génica vasodilatadora consecutiva a la producción de factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α), un factor de transcripción con múltiples blancos. Los aumentos en la presión de dióxido de carbono y la osmolalidad también dilatan los vasos. La acción dilatadora directa del CO_2 es más pronunciada en la piel y el cerebro. Los efectos vasoconstrictores mediados por mecanismos nerviosos de la hipoxia y la hipercapnia sistémicas, a diferencia de la hipoxia y la hipercapnia locales, ya se trataron antes. Un aumento en la temperatura ejerce un efecto vasodilatador y la elevación térmica en los tejidos activos (por el calor del metabolismo) quizá contribuya a la vasodilatación. El potasio es otra sustancia acumulada de forma local y tiene actividad dilatadora demostrada a causa de la hiperpolarización de las células musculares lisas vasculares. Asimismo, el lactato contribuye a la dilatación. En tejidos lesionados, la histamina liberada de las células dañadas aumenta la permeabilidad capilar. Por tanto, tal vez ésta sea la causante de parte de la hinchazón en las áreas inflamadas. Es factible que la adenosina tenga actividad vasodilatadora en el músculo cardiaco, pero no en el músculo estriado; también inhibe la liberación de noradrenalina.

VASOCONSTRICCIÓN LOCALIZADA

Las arterias y las arteriolas lesionadas se constriñen con fuerza. Parece que la constricción se debe en parte a la liberación local de serotonina de las plaquetas que se adhieren a la pared vascular en el área dañada. Las venas lesionadas se constriñen.

El descenso en la temperatura del tejido causa vasoconstricción y esta respuesta local al frío participa en la regulación de la temperatura (cap. 17).

SUSTANCIAS SECRETADAS POR EL ENDOTELIO

CÉLULAS ENDOTELIALES

Como se indicó en el capítulo 31, las células endoteliales constituyen un tejido grande e importante. Secretan muchos factores de crecimiento y sustancias vasoactivas. Estas últimas incluyen prostaglandinas y tromboxanos, óxido nítrico y endotelinas.

PROSTACICLINA Y TROMBOXANO A_2

La prostaciclina se genera en las células endoteliales y, el tromboxano A_2, en las plaquetas a partir de un precursor común, el ácido araquidónico, mediante la vía de la ciclooxigenasa. El tromboxano A_2 promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en tanto la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y fomenta la vasodilatación. El equilibrio entre el tromboxano A_2 plaquetario y la prostaciclina favorece la agregación plaquetaria localizada y la formación subsiguiente del coágulo (cap. 31), al tiempo que previene la extensión excesiva del coágulo y mantiene el flujo sanguíneo alrededor de éste.

El balance entre tromboxano A_2 y prostaciclina puede desviarse hacia la prostaciclina con la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Este fármaco produce inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por acetilación de un residuo de serina en su sitio activo. Es obvio que esto disminuye la producción de tromboxano A_2 y prostaciclina. Sin embargo, las células endoteliales generan nueva ciclooxigenasa en cuestión de horas, mientras las plaquetas no pueden sintetizar la enzima y el valor se eleva sólo conforme las plaquetas nuevas ingresan a la circulación. Éste es un proceso lento porque la vida media de las plaquetas es de casi cuatro días. Por tanto, la utilización de cantidades pequeñas de ácido acetilsalicílico por periodos prolongados disminuye la formación de coágulos y se ha demostrado que es valiosa en la prevención de infarto al miocardio, angina inestable, episodios isquémicos transitorios y apoplejía.

ÓXIDO NÍTRICO

Hace 20 años, una observación fortuita condujo al descubrimiento de que el endotelio tiene una función clave en la vasodilatación. Muchos estímulos diferentes actúan sobre las células endoteliales para producir **factor de relajación derivado del endotelio** (**EDRF**), una sustancia conocida hoy como **óxido nítrico** (**NO**). Este último se sintetiza a partir de arginina (fig. 32-9) en una reacción catalizada por la óxido nítrico sintasa (NOS). Se han identificado tres isoformas de esta enzima: óxido nítrico sintasa 1 (NOS 1), en el sistema nervioso; óxido nítrico sintasa 2 (NOS 2), la cual se encuentra en los macrófagos y otras células inmunitarias, y óxido nítrico sintasa 3 (NOS 3), hallada en las células endoteliales. La NOS 1 y la NOS 3 se activan por medio de agentes que aumentan la concentración intracelular de calcio, incluidos los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina. La óxido nítrico sintasa de las células inmunitarias no se activa con calcio, sino mediante citocinas. El óxido nítrico formado en el endotelio difunde a las células de músculo liso, donde activa la guanilil ciclasa soluble que produce 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP; fig. 32-9), el cual a su vez media la relajación del músculo liso vascular. El óxido nítrico se desactiva con hemoglobina.

La adenosina, el péptido natriurético auricular (ANP) y los receptores H_2 para histamina causan relajación del músculo liso vascular, independiente del endotelio. Sin embargo, la acetilcolina, la

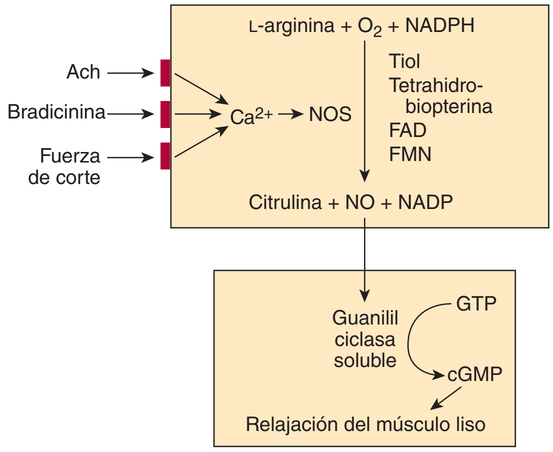


FIGURA 32-9 Síntesis de óxido nítrico a partir de arginina en las células endoteliales y su acción mediante la estimulación de la guanilil ciclasa soluble y la generación de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) para inducir relajación de las células musculares vasculares. La forma endotelial de la óxido nítrico sintasa (NOS) se activa por aumento en la concentración intracelular de calcio, y se genera un incremento por efecto de la acetilcolina (Ach), la bradicinina o las fuerzas de corte que actúan sobre la membrana celular. El tiol, la tetrahidrobiopterina, el dinucleótido de flavina y adenina (FAD) y el mononucleótido de flavina (FMN) son cofactores necesarios. Como paso siguiente, se difunde el óxido nítrico a células de músculo liso vecinas, en la pared del vaso (*cuadro inferior*), difunde a través de la membrana plasmática y activa la guanilil ciclasa soluble para inducir un incremento de cGMP celular y relajación de músculo liso. NADPH, fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina; NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; GTP, trifosfato de guanosina.

histamina a través de los receptores H_1, la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P y algunos otros polipéptidos actúan a través del endotelio; varios vasoconstrictores cuya acción es directa sobre el músculo liso vascular, inducirían una constricción mucho mayor si sus efectos no se limitaran por su habilidad para inducir al mismo tiempo la liberación de óxido nítrico. Cuando el flujo a un tejido aumenta de manera súbita por la dilatación arteriolar, las arterias grandes que llegan al tejido también se dilatan. Esta dilatación inducida por el flujo se debe a la liberación local de óxido nítrico. Asimismo, los productos de la agregación plaquetaria propician la liberación de óxido nítrico y la vasodilatación resultante ayuda a conservar permeables los vasos sanguíneos con endotelio intacto. Esto contrasta con los vasos sanguíneos lesionados, en los cuales el endotelio se daña en el sitio de la lesión, las plaquetas se agregan y producen vasoconstricción (cap. 31).

Hay más pruebas de una participación fisiológica del óxido nítrico en la observación de que los ratones carentes de óxido nítrico sintasa 3 son hipertensos. Esto sugiere que la liberación tónica de óxido nítrico sintasa es necesaria para mantener la presión arterial normal.

El óxido nítrico también participa en la remodelación vascular y la angiogénesis, y es factible su acción en la patogenia de la aterosclerosis. En este aspecto, es interesante que algunos pacientes con trasplante cardiaco generen una modalidad acelerada de ateroesclerosis en los vasos del trasplante y hay razón para creer que esto se desencadena por daño endotelial. La nitroglicerina y otros vasodilatadores muy valiosos en el tratamiento de la angina actúan mediante la estimulación de la guanilil ciclasa de la misma manera que el óxido nítrico.

La erección del pene ocurre por liberación de óxido nítrico, con la vasodilatación subsiguiente y la ingurgitación de los cuerpos cavernosos (cap. 23). Esto explica la eficacia de los fármacos, como el sildenafilo, los cuales reducen la desintegración del monofosfato cíclico de guanosina.

OTRAS FUNCIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico está presente en el cerebro y al actuar mediante el cGMP, es importante en la función cerebral (cap. 7). Es necesario para la actividad antimicrobiana y citotóxica de varias células inflamatorias, aunque el efecto neto en la inflamación y la lesión hística depende de la cantidad y la cinética de la liberación, lo cual a su vez es una consecuencia de la isoforma específica de óxido nítrico sintasa implicada. En el tubo digestivo, aquél es importante para la relajación del músculo liso. Otras funciones del óxido nítrico se mencionan en otras partes de este libro.

MONÓXIDO DE CARBONO

La producción de monóxido de carbono (CO) a partir de hem se muestra en la figura 28-4. La enzima HO_2, que cataliza la reacción, se encuentra en los tejidos cardiovasculares y cada vez hay más evidencia de que al igual que el óxido nítrico, el monóxido de carbono genera dilatación local de los vasos sanguíneos. Resulta interesante que el sulfuro de hidrógeno (H_2S) surja también como un tercer transmisor gaseoso que regula el tono vascular, aunque aún se desconocen las funciones relativas del óxido nítrico, el monóxido de carbono y el H_2S.

ENDOTELINAS

Las células endoteliales producen **endotelina-1**, uno de los vasoconstrictores más potentes aislados hasta ahora. Las endotelinas 1 (ET-1), 2 (ET-2) y 3 (ET-3) son integrantes de una familia de tres polipéptidos similares con 21 aminoácidos. Cada molécula está codificada en un gen distinto. La estructura única de las endotelinas se parece a la de las sarafotoxinas, polipéptidos que se encuentran en el veneno de una serpiente, el áspid israelí de madriguera.

ENDOTELINA 1

En las células endoteliales, el producto del gen para endotelina 1 se procesa hasta una prohormona de 39 aminoácidos, la **endotelina 1 grande**, que posee alrededor de 1% de la actividad de la endotelina 1. La prohormona se divide en un enlace triptófano-valina (Trp-Val) para formar endotelina 1 por acción de la **enzima convertidora de endotelina**. Pequeñas cantidades de endotelina 1 grande y endotelina 1 se secretan a la sangre, pero la mayor parte se libera de modo local y actúa de manera paracrina.

Se han clonado dos receptores distintos para endotelina, ambos acoplados con la fosfolipasa C mediante proteínas G (cap. 2). El receptor ET_A, específico para endotelina 1, se encuentra en muchos tejidos y media la vasoconstricción producida por endotelina 1. El receptor ET_B responde a las tres endotelinas y se acopla con las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i). Es probable que participe en la vasodilatación y parece mediar los efectos de las endotelinas en el desarrollo (véase más adelante).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

La endotelina 1 no se almacena en gránulos secretores y la mayoría de los factores reguladores alteran la transcripción de su gen, lo cual cambia la secreción que ocurre poco después. Los factores que activan e inhiben al gen se resumen en el **cuadro 32-4**.

FUNCIONES CARDIOVASCULARES

Como se indicó antes, parece que la endotelina 1 es sobre todo un regulador paracrino del tono vascular. Sin embargo, ésta no se eleva en la hipertensión; en ratones en los que se realizó bloqueo génico de un alelo del gen para endotelina 1, la presión arterial en realidad se eleva, en lugar de disminuir. No obstante, la concentración de la endotelina-1 circulante se incrementa en la insuficiencia cardiaca congestiva y después del infarto al miocardio; por ello, quizá participe en la fisiopatología de estas enfermedades.

OTRAS FUNCIONES DE LAS ENDOTELINAS

La endotelina 1 se encuentra en el cerebro y los riñones, además de las células endoteliales. La endotelina 2 se produce sobre todo en riñones e intestino. La endotelina 3 se encuentra en la sangre y exis-

CUADRO 32-4 Regulación de la secreción de endotelina-1 mediante la transcripción de su gen

Estimulantes
Angiotensina II
Catecolaminas
Factores de crecimiento
Hipoxia
Insulina
LDL oxidada
HDL
Fuerza de corte
Trombina
Inhibidores
NO
ANP
PGE$_2$
Prostaciclina

ANP, péptido natriurético auricular; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; NO, óxido nítrico; PGE$_2$, prostaglandina E$_2$, VIP, péptido intestinal vasoactivo.

ten altas concentraciones en cerebro. Asimismo, ésta se halla en riñones y tubo digestivo. Las endotelinas son abundantes en el encéfalo y a temprana edad, se generan en los astrocitos y las neuronas; se encuentran también en los ganglios de la raíz dorsal, células del asta ventral, corteza, hipotálamo y células cerebelares de Purkinje. También participan en la regulación del transporte a través de la barrera hematoencefálica. Se conocen receptores para endotelina en las células mesangiales (cap. 37) y el polipéptido tiene una función en la retroalimentación tubuloglomerular.

Los ratones con deleción de ambos alelos del gen para endotelina 1 manifiestan anomalías craneofaciales graves y mueren debido a insuficiencia respiratoria cuando nacen; también tienen megacolon (enfermedad de Hirschsprung), al parecer porque las células que debieran formar el plexo mientérico no migran a la parte distal del colon (véase cap. 27). Además, las endotelinas participan en el cierre del conducto arterioso al nacer.

REGULACIÓN HORMONAL SISTÉMICA

Muchas hormonas circulantes afectan al sistema vascular. Las hormonas vasodilatadoras incluyen cininas, péptido intestinal vasoactivo y péptido natriurético auricular. Las hormonas vasoconstrictoras circulantes incluyen vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II.

CININAS

En el organismo existen dos péptidos vasodilatadores relacionados llamados **cininas**. Uno es el nonapéptido **bradicinina**, el otro es el decapéptido **lisilbradicinina**, también llamado **calidina** (fig. 32-10).

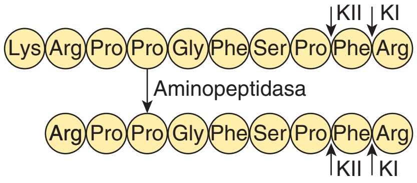


FIGURA 32-10 Cininas. La lisilbradicinina (***arriba***) puede convertirse en bradicinina (***abajo***) por acción de la aminopeptidasa. Los péptidos son desactivados por la cininasa I (KI) o la cininasa II (KII) en los sitios indicados por las flechas cortas.

La lisilbradicinina puede convertirse en bradicinina por acción de la aminopeptidasa. Ambos péptidos se metabolizan hasta fragmentos inactivos por efecto de la **cininasa I**, una carboxipeptidasa que elimina la arginina (Arg) del extremo carboxil. Además, la dipeptidilcarboxipeptidasa **cininasa II** desactiva la bradicinina y la lisilbradicinina mediante la eliminación de fenilalanina-arginina (Phe-Arg) del extremo carboxil. La cininasa II es la misma enzima que la **enzima convertidora de angiotensina**, que elimina la histidina-leucina (His-Leu) del extremo carboxil de la angiotensina I.

La bradicinina y la lisilbradicinina se forman a partir de dos proteínas precursoras: **cininógeno de alto peso molecular** y el **cininógeno de bajo peso molecular** (fig. 32-11). Se constituyen por corte y empalme alternativo de un solo gen situado en el cromosoma 3. Las proteasas llamadas **calicreínas** liberan a los péptidos de sus precursores. En los seres humanos, éstas son productos de una familia de tres genes ubicados en el cromosoma 19. Hay dos tipos de calicreínas: **calicreína plasmática**, que circula en forma inactiva y, **calicreína hística**, que parece encontrarse sobre todo en las membranas apicales de las células encargadas del transporte transcelular de electrólitos. La calicreína hística se halla en muchos tejidos, incluidos glándulas sudoríparas y salivales, páncreas, próstata, intestino y riñones. La calicreína hística actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para formar bradicinina y, sobre el cininógeno de bajo peso molecular, para constituir lisilbradicinina. Cuando se activa, la calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular y forma bradicinina.

La calicreína plasmática inactiva (**precalicreína**) se convierte en la modalidad activa, calicreína, por acción del factor XII activo, el

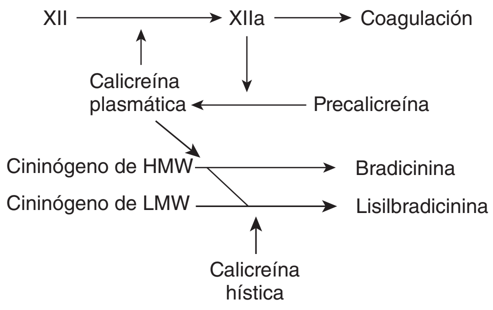


FIGURA 32-11 Formación de las cininas a partir de los cininógenos de alto peso molecular (HMW) y de bajo peso molecular (LMW).

cual inicia la parte intrínseca de la cascada de coagulación. La calicreína también activa al factor XII en un ciclo de retroalimentación positiva, y el cininógeno de alto peso molecular tiene una acción activadora del factor XII (fig. 32-12).

Las actividades de ambas cininas se parecen a las de la histamina. De forma predominante son paracrinas, aunque también se identifican cantidades pequeñas en la sangre circulante. Éstas generan contracción del músculo liso visceral, pero relajan el músculo liso vascular a través del óxido nítrico, lo cual reduce la presión arterial. También aumentan la permeabilidad capilar, atraen leucocitos y causan dolor cuando se inyectan bajo la piel. Dichas cininas se forman durante la secreción activa en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la porción exocrina del páncreas; tal vez también causen el aumento del flujo sanguíneo cuando los tejidos secretan sus productos de manera activa.

Se han identificado dos receptores para bradicinina, B_1 y B_2. Treinta y seis por ciento de sus residuos de aminoácidos es idéntico y ambos se acoplan con proteínas G. Quizás el receptor B_1 medie los efectos generadores del dolor de las cininas, pero se sabe poco sobre su distribución y función. El receptor B_2 tiene homología marcada con el receptor H_2 y se encuentra en muchos tejidos diferentes.

HORMONAS NATRIURÉTICAS

Hay una familia de péptidos natriuréticos participantes en la regulación vascular; dicha familia incluye el péptido natriurético auricular (ANP) secretado por el corazón, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). Éstos se liberan como respuesta a la hipervolemia. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral circulan, mientras el tipo C actúa sobre todo en el ámbito paracrino. En general, estos péptidos contrarrestan la acción de varios agentes vasoconstrictores y disminuyen la presión arterial. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral también coordinan el control del tono vascular mediante la homeostasis del líquido y los electrólitos por sus efectos en riñones.

VASOCONSTRICTORES CIRCULANTES

La vasopresina es un vasoconstrictor potente, pero cuando se inyecta en personas normales se presenta un descenso compensador en el gasto cardiaco; por ello, cambia poco la presión arterial. Su función en la regulación de la presión arterial se describe en el capítulo 17.

La noradrenalina tiene acción vasoconstrictora generalizada, mientras la adrenalina dilata los vasos en músculo estriado e hígado. La falta de importancia relativa de la noradrenalina circulante, a diferencia de la noradrenalina liberada en los nervios vasomotores, se señala en el capítulo 20, en el cual se describen con detalle las acciones cardiovasculares de las catecolaminas.

La angiotensina II tiene un efecto vasoconstrictor generalizado. Se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina sobre la angiotensina I, la cual se libera por el efecto de la renina proveniente de los riñones en el angiotensinógeno circulante (cap. 38). A su vez, la secreción de la renina aumenta cuando cae la presión arterial o cuando se reduce el volumen del líquido extracelular (ECF); por esto, la angiotensina II ayuda a mantener la presión arterial. Asimismo, esta molécula incrementa la ingestión de agua y estimula la secreción de aldosterona; el aumento en la formación de angiotensina II es parte del mecanismo homeostásico que opera para preservar el volumen del líquido extracelular (cap. 20). Además, hay sistemas de renina-angiotensina en muchos órganos diferentes, así que es probable su presencia en las paredes vasculares. La angiotensina II generada en las paredes vasculares quizá sea importante en algunas modalidades de hipertensión clínica. La función del angiotensinógeno II en la regulación cardiovascular se demuestra ampliamente con el uso difundido de los llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como fármacos antihipertensores.

La **urotensina-II**, polipéptido aislado originalmente de la médula espinal de peces, aparece en tejido cardiaco y vascular de humanos; es uno de los vasoconstrictores de mamíferos más potentes que se conocen y está en fase de estudio su participación en muy diversas enfermedades y estados patológicos diferentes en humanos. Por ejemplo, se ha señalado el incremento de los niveles de urotensina II y su receptor en sujetos con hipertensión e insuficiencia cardiaca y pudieran ser marcadores de enfermedad en dichas entidades y en otras más.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se proyectan al haz intermediolateral toracolumbar y liberan glutamato hacia las neuronas simpáticas preganglionares que inervan al corazón y los vasos sanguíneos.
- El núcleo del haz solitario emite la principal señal excitadora a las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo.
- El seno carotídeo y los barorreceptores depresores aórticos están inervados por ramas del IX y X pares craneales, respectivamente (nervios depresores glosofaríngeo y aórtico). Estos receptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, pero también responden a cambios en la presión arterial media.
- Los nervios de los barorreceptores terminan en el núcleo del haz solitario y liberan glutamato. Las neuronas del núcleo del haz solitario (NTS) se proyectan a la parte ventrolateral caudal del bulbo raquídeo y al núcleo ambiguo, y liberan glutamato. Las neuronas de dicha región ventrolateral caudal del bulbo raquídeo se proyectan a la parte rostral ventrolateral del mismo y liberan ácido aminobutírico γ. Esto induce un descenso de la actividad simpática y aumento de la acción vagal (o sea, el reflejo barorreceptor).
- La activación de los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico por la disminución en la presión parcial de oxígeno o el aumento en la presión parcial de dióxido de carbono origina un incremento de la vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de diversos factores, incluidos los cambios en la respiración.
- Además de varias señales nerviosas, las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se activan de manera directa por la hipoxia y la hipercapnia.
- La mayoría de los lechos vasculares tiene una habilidad intrínseca para reaccionar a los cambios en la presión arterial dentro de cierto intervalo, mediante la modificación de la resistencia vascular para conservar el flujo sanguíneo estable. Esta propiedad se conoce como autorregulación.
- Los factores locales, como la presión de oxígeno, el pH, la temperatura y los productos metabólicos, contribuyen a la regulación vascular; muchos generan vasodilatación para restaurar el flujo sanguíneo.

- El endotelio es una fuente importante de mediadores vasoactivos que actúan para contraer o relajar el músculo liso vascular.
- Tres mediadores gaseosos (óxido nítrico, monóxido de carbono y sulfuro de hidrógeno) son reguladores importantes de la vasodilatación.
- Las endotelinas y la angiotensina II producen vasoconstricción y tal vez participen en la patogenia de algunas presentaciones de hipertensión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuando un feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal) libera súbitamente gran cantidad de adrenalina a la circulación, se espera que la frecuencia cardiaca del paciente
   A) aumente porque el incremento de la presión arterial estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos.
   B) se incremente porque la adrenalina tiene un efecto cronotrópico directo en el corazón.
   C) aumente por el incremento de la descarga parasimpática al corazón.
   D) disminuya porque el aumento de la presión arterial estimula los quimiorreceptores carotídeos y aórticos.
   E) disminuya por el aumento en la descarga parasimpática tónica al corazón.
2. Varón de 65 años que había presentado crisis frecuentes de síncope al levantarse de la cama por la mañana. Se diagnosticó hipotensión ortostática por funcionamiento deficiente de sus reflejos barorreceptores. La activación de este tipo de reflejos:
   A) Interviene principalmente en la regulación a corto plazo de la tensión arterial.
   B) Hace que se acelere la frecuencia cardiaca por inhibición de las motoneuronas cardiacas vagales.
   C) Inhibe las neuronas en el CVLM.
   D) Excita las neuronas en el RVLM.
   E) Actúa sólo en situaciones en que aumenta en grado extraordinario la presión arterial.
3. Una mujer de 45 años cuya presión arterial era de 155/95, acudió a consulta para revisión. Era la primera vez que acudía y la primera vez que se le practicaba ese tipo de maniobra en los últimos años. El médico sugirió que comenzara a medir ella misma en su hogar la presión arterial. Cabría esperar que aumente la actividad de nervios simpáticos:
   A) Si se activaran los receptores de glutamato en NTS.
   B) Si se activaran los receptores de GAMA en RVLM.
   C) Si se activaran los receptores de glutamato en CVLM.
   D) Durante lapsos de estrés.
   E) Cuando la persona pasa de la posición erecta al decúbito.
4. De los neurotransmisores siguientes: ¿cuáles corresponden exactamente a la vía del sistema autónomo?
   A) Las neuronas del NTS que envían proyecciones a RVLM liberan GABA.
   B) El glutamato es liberado por las neuronas de CVLM que establecen proyecciones con IML.
   C) El GABA es liberado por las neuronas NTS que establecen proyecciones con el núcleo ambiguo.
   D) El GABA es liberado por neuronas de CVLM que establecen proyecciones con RVLM.
   E) El glutamato es liberado por las neuronas CVLM que establecen proyecciones con NTS.
5. Una mujer de 53 años con una neumopatía crónica que presenta dificultad para respirar. Sus cifras de PO_2 y PCO_2 arteriales eran de 50 y 60 mm Hg, respectivamente. De los señalamientos siguientes respecto a quimiorreceptores: ¿cuál es el acertado?
   A) Los quimiorreceptores periféricos son muy sensibles a incrementos pequeños de PCO_2 arterial.
   B) La activación de los quimiorreceptores arteriales hace que disminuya la tensión arterial.
   C) Los quimiorreceptores periféricos están situados en NTS.
   D) Los quimiorreceptores centrales se activan cuando aumenta la tensión intracraneal, lo cual hace que disminuya la corriente sanguínea al bulbo raquídeo.
   E) Los quimiorreceptores centrales son activados por incrementos de pH hístico.
6. Varón de 55 años de edad que acudió a su médico familiar y le señaló que mostraba disfunción eréctil. Se le recetó Viagra y en las visitas de vigilancia señaló que había mejorado extraordinariamente con tal tratamiento su capacidad de lograr una erección sostenida. De los siguientes mediadores vasoactivos: ¿cuál aumentaría su acción en este paciente?
   A) Histamina.
   B) Endotelina-1.
   C) Prostaciclina.
   D) Óxido nítrico.
   E) Péptido natriurético auricular.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ: Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. Basic Res Cardiol 2004;99:83.

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations*. Futura Publishing, 1997.

Chapleau MW, Abboud F (editors): *Neuro-cardiovascular regulation: From molecules to man*. Ann NY Acad Sci 2001;940.

Charkoudian N, Rabbitts JA: Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. Mayo Clinic Proc 2009;84:822.

de Burgh Daly M: *Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-Cardiovascular Integration*. Clarendon Press, 1997.

Haddy FJ, Vanhouttee PM, Feletou M: Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R546.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, 1990.

Marshall JM: Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. Physiol Rev 1994;74:543.

Paffett ML, Walker BR: Vascular adaptations to hypoxia: Molecular and cellular mechanisms regulating vascular tone. Essays Biochem 2007;43:105.

Ross B, McKendy K, Giaid A: Role of urotensin II in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010;298:R1156.

Trouth CO, Millis RM, Kiwull-Schöne HF, Schläfke ME: *Ventral Brainstem Mechanisms and Control of Respiration and Blood Pressure*. Marcel Dekker, 1995.

CAPÍTULO

33

Circulación por regiones especiales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir las características especiales de la circulación en cerebro, vasos coronarios, piel y feto, así como su regulación.
- Describir cómo se forma y reabsorbe el líquido cefalorraquídeo (LCR), y su función en la protección del cerebro contra lesiones.
- Comprender cómo la barrera hematoencefálica impide la entrada de sustancias específicas al encéfalo.
- Identificar cómo las arterias coronarias satisfacen las necesidades de oxígeno del miocardio contráctil y las consecuencias de su oclusión.
- Listar las reacciones vasculares de la piel y los reflejos que las producen.
- Comprender cómo el feto recibe el oxígeno y los nutrientes en el útero, así como los fenómenos circulatorios requeridos para una transición a la vida independiente después del nacimiento.

INTRODUCCIÓN

En el cuadro 33-1 se muestra la distribución del gasto cardiaco en las diversas partes del organismo en reposo en una persona normal. Los principios generales descritos en los capítulos precedentes se aplican a la circulación en todas estas regiones, pero los suministros vasculares de muchos órganos tienen características especiales adicionales que son importantes para su fisiología. La circulación portal de la hipófisis anterior se describe en el capítulo 18; la circulación pulmonar, en el capítulo 35; la circulación renal, en el 37 y, la circulación del área esplácnica, sobre todo del intestino y el hígado, en los capítulos 25 y 28. En este capítulo se analizan las circulaciones especiales en cerebro, corazón, piel, placenta y feto.

CIRCULACIÓN CEREBRAL: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

VASOS

El flujo arterial principal al cerebro humano deriva de cuatro arterias: dos carótidas internas y dos vertebrales. En seres humanos, las arterias carótidas tienen mayor importancia cuantitativa. Las arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar; ésta junto con las carótidas forman el **polígono de Willis** debajo del hipotálamo. Dicho polígono es el origen de seis grandes vasos que riegan la corteza cerebral. Las sustancias inyectadas en una arteria carótida se distribuyen casi de manera exclusiva en el hemisferio cerebral del mismo lado. En estados normales, no hay cruzamiento, tal vez porque la presión es igual en ambos lados. Incluso cuando no ocurre así, los conductos anastomóticos en el polígono no permiten un flujo muy alto. La oclusión de una arteria carótida, sobre todo en sujetos de edad avanzada, a menudo causa síntomas graves de isquemia cerebral. Hay anastomosis precapilares entre los vasos cerebrales, pero el flujo a través de estos conductos casi siempre es insuficiente para mantener la circulación y evitar el infarto, en caso de oclusión de una arteria cerebral.

En seres humanos, el drenaje venoso del cerebro mediante venas profundas y senos durales llega sobre todo a las venas yugulares internas, aunque una pequeña cantidad de sangre venosa drena por los plexos venosos oftálmico y pterigoideo, a través de las venas emisarias de la piel cabelluda y por el sistema de venas paravertebrales en el conducto espinal.

CUADRO 33-1 Flujo sanguíneo en reposo y consumo de oxígeno de varios órganos en un varón adulto de 63 kg con presión sanguínea media de 90 mmHg y consumo de oxígeno de 250 ml/min

		Flujo de sangre		Diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/L)	Consumo de oxígeno		Resistencia (unidades R)[a]		Porcentaje del total	
Región	**Masa (kg)**	**ml/min**	**ml/100 g/min**		**ml/min**	**ml/100 g/min**	**Absoluta**	**Por kg**	**Gasto cardiaco**	**Consumo de oxígeno**
Hígado	2.6	1 500	57.7	34	51	2.0	3.6	9.4	27.8	20.4
Riñones	0.3	1 260	420.0	14	18	6.0	4.3	1.3	23.3	7.2
Cerebro	1.4	750	54.0	62	46	3.3	7.2	10.1	13.9	18.4
Piel	3.6	462	12.8	25	12	0.3	11.7	42.1	8.6	4.8
Músculo estriado	31.0	840	2.7	60	50	0.2	6.4	198.4	15.6	20.0
Músculo cardiaco	0.3	250	84.0	114	29	9.7	21.4	6.4	4.7	11.6
Resto del organismo	23.8	336	1.4	129	44	0.2	16.1	383.2	6.2	17.6
Todo el cuerpo	63.0	5 400	8.6	46	250	0.4	1.0	63.0	100.0	100.0

[a] Las unidades R son la presión (mmHg) dividida entre el flujo sanguíneo (ml/s).

Con autorización de Bard P (ed.): *Medical Physiology*, 11th ed. Mosby, 1961.

Los vasos cerebrales tienen varias características anatómicas únicas. En los plexos coroideos, se observan brechas entre las células endoteliales de la pared capilar, pero las células epiteliales coroideas que las separan del líquido cefalorraquídeo (LCR) se conectan entre sí mediante uniones intercelulares herméticas. Los capilares de la sustancia cerebral se parecen a los capilares no fenestrados en el músculo (cap. 31), pero hay uniones herméticas entre las células endoteliales que limitan el paso de sustancias por una ruta paracelular. Además, existen relativamente pocas vesículas en el citoplasma endotelial y se supone que también hay poco transporte vesicular. Sin embargo, hay múltiples sistemas de transporte en las células capilares. Los capilares cerebrales están rodeados por los pies terminales de los astrocitos (fig. 33-1). Estos pies terminales se aplican de manera estrecha a la lámina basal de los capilares, pero no cubren toda la pared capilar y se observan espacios de unos 20 nm entre dichos pies (fig. 33-2). No obstante, los pies terminales inducen las uniones intercelulares herméticas en los capilares (cap. 31). El protoplasma de los astrocitos se encuentra alrededor de las sinapsis, donde parece aislar las sinapsis cerebrales unas de otras.

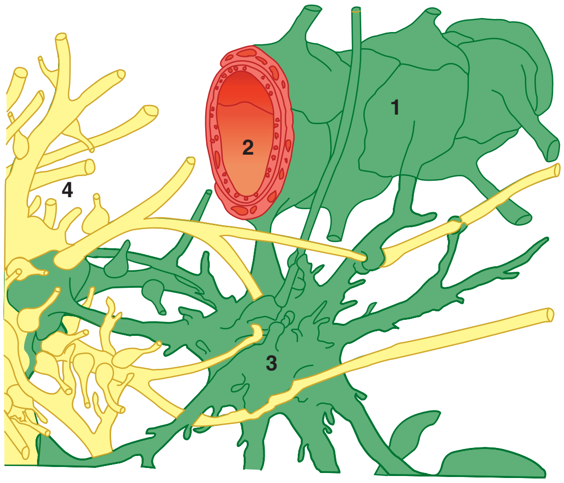


FIGURA 33-1 Relación de astrocito fibroso (3) con un capilar (2) y una neurona (4) en el cerebro. Los pies terminales de los procesos de los astrocitos forman una membrana discontinua alrededor del capilar (1). Las prolongaciones del astrocito también envuelven la neurona. (Adaptada de Krstic RV: *Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere*. Springer, 1978.)

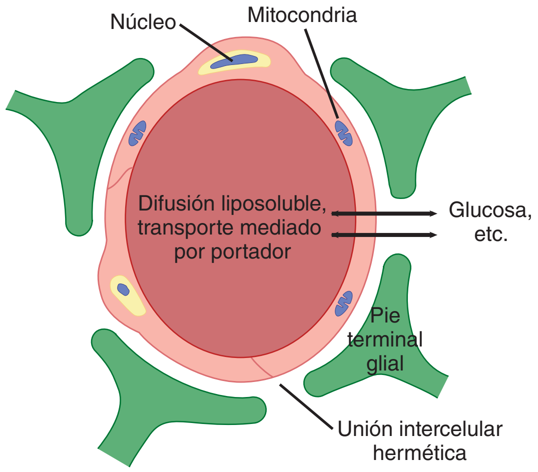

Núcleo
Mitocondria
Difusión liposoluble, transporte mediado por portador
Glucosa, etc.
Pie terminal glial
Unión intercelular hermética

FIGURA 33-2 Transporte a través de los capilares cerebrales. Sólo las sustancias liposolubles libres se pueden desplazar en forma pasiva a través de las células endoteliales. Los solutos hidrosolubles como la glucosa necesitan mecanismos de transporte activo. Se excluyen las proteínas y las lipoproteínas (lípidos ligados a proteínas.)

INERVACIÓN

Hay tres sistemas de nervios que llegan a los vasos sanguíneos cerebrales. Los cuerpos de las neuronas simpáticas posganglionares ubicados en los ganglios cervicales superiores y sus terminaciones contienen noradrenalina. Muchas poseen neuropéptido Y. Las neuronas colinérgicas que tal vez se originen en los ganglios esfenopalatinos, inervan los vasos cerebrales; las neuronas colinérgicas posganglionares de los vasos sanguíneos contienen acetilcolina. Muchas muestran también péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilmetionina 27 (PHM-27) (cap. 7). Estos nervios terminan sobre todo en arterias grandes. Los nervios sensitivos se encuentran en arterias más distales; los cuerpos celulares de éstos se hallan en los ganglios del trigémino y contienen sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). La sustancia P, este último péptido, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido histidilmetionina 27 causan vasodilatación, mientras el neuropéptido Y es vasoconstrictor. El contacto o la tracción sobre los vasos cerebrales causa dolor.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

FORMACIÓN Y ABSORCIÓN

El LCR llena los ventrículos y el espacio subaracnoideo. En seres humanos, el volumen del líquido cefalorraquídeo es cercano a 150 ml y la velocidad de su producción es de casi 550 ml/día. Por tanto, éste se recambia casi 3.7 veces en un día. En experimentos con animales, se calculó que 50 a 70% del líquido cefalorraquídeo se forma en los plexos coroideos y el resto se produce alrededor de los vasos sanguíneos y en las paredes ventriculares. Se supone que en seres humanos, la situación será similar. El líquido cefalorraquídeo de los ventrículos fluye por los orificios de Magendie y Luschka a través de la cisterna magna hacia el espacio subaracnoideo y se absorbe por las **vellosidades aracnoideas** hacia las venas, sobre todo a los senos venosos cerebrales. Las vellosidades consisten en proyecciones de membrana aracnoides y de endotelio de los senos fusionados que sobresalen en los senos venosos. Vellosidades similares, pero más pequeñas, se proyectan hacia las venas alrededor de las vías nerviosas espinales. Tal vez estas proyecciones contribuyan a la salida del LCR hacia la sangre venosa por un proceso conocido como **flujo global**, que es unidireccional. Sin embargo, estudios recientes sugieren que, al menos en animales, una vía más importante para la reabsorción de dicho líquido hacia la corriente sanguínea es por la lámina cribiforme, que se sitúa por arriba de la nariz, y de allí a los linfáticos cervicales. Sin embargo, la reabsorción a través de válvulas unidireccionales (con estructura incierta) en las vellosidades aracnoideas, quizás asuma una función más importante si se eleva la presión del LCR. De igual manera, cuando se acumula una cantidad anormal de este último, se manifiestan los conductos de agua acuaporina en el plexo coroideo y los vasos microscópicos del cerebro como adaptación compensadora.

El LCR se forma todo el tiempo en el plexo coroideo en dos etapas. En la primera, el plasma se filtra de manera pasiva a través del endotelio capilar coroideo. Después, la secreción de agua y iones a través del epitelio coroideo ejerce el control activo de la composición y la cantidad del LCR. Los iones bicarbonato, cloruro y potasio entran en este último por conductos en las membranas apicales de la célula epitelial. Las acuaporinas permiten el movimiento de agua para equilibrar los gradientes osmóticos. La composición del LCR (cuadro 33-2) es la misma que la del líquido extracelular (ECF) cerebral, el cual en los seres humanos vivos comprende hasta 15% del volumen cerebral. En adultos, al parecer hay una comunicación libre entre el líquido intersticial cerebral y el LCR, aunque las distancias de difusión desde algunas partes del cerebro a este líquido son apreciables. Por consiguiente, el equilibrio puede tardar cierto tiempo y algunas zonas del cerebro tal vez tengan microambientes extracelulares con diferencias transitorias con respecto al LCR.

CUADRO 33-2 Concentración de varias sustancias en LCR y plasma humanos

	Sustancia	LCR	Plasma	Índice LCR/ plasma
Na^+	(meq/kg H_2O)	147.0	150.0	0.98
K^+	(meq/kg H_2O)	2.9	4.6	0.62
Mg^{2+}	(meq/kg H_2O)	2.2	1.6	1.39
Ca^{2+}	(meq/kg H_2O)	2.3	4.7	0.49
Cl^-	(meq/kg H_2O)	113.0	99.0	1.14
HCO_3^-	(meq/L)	25.1	24.8	1.01
PCO_2	(mmHg)	50.2	39.5	1.28
pH		7.33	7.40	. . .
Osmolalidad	(mosm/kg H_2O)	289.0	289.0	1.00
Proteína	(mg/100 ml)	20.0	6000.0	0.003
Glucosa	(mg/100 ml)	64.0	100.0	0.64
P inorgánico	(mg/100 ml)	3.4	4.7	0.73
Urea	(mg/100 ml)	12.0	15.0	0.80
Creatinina	(mg/100 ml)	1.5	1.2	1.25
Ácido úrico	(mg/100 ml)	1.5	5.0	0.30
Colesterol	(mg/100 ml)	0.2	175.0	0.001

La presión lumbar normal de este último es de 70 a 180 mmH_2O. Hasta con cifras de presión mucho mayores a éstas, su velocidad de formación es independiente de la presión intraventricular. Sin embargo, la absorción es proporcional a la presión (fig. 33-3). Con una presión de 112 mmH_2O, que es la presión promedio normal del LCR, la filtración y la absorción son iguales. Por debajo de una presión cercana a 68 mmH_2O, la absorción se detiene. Cuando la capacidad de reabsorción de dicho líquido disminuye, se acumulan grandes cantidades de él (**hidrocefalia externa, hidrocefalia comunicante**). Éste también se acumula proximal al bloqueo y distiende los ventrículos cuando se obstruyen los orificios de Luschka y Magendie, o cuando hay una obstrucción dentro del sistema ventricular (**hidrocefalia interna, hidrocefalia no comunicante**).

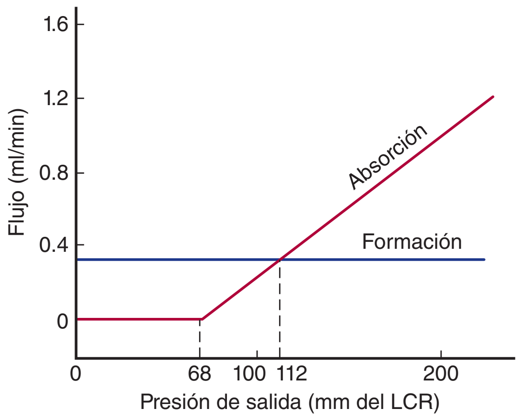


FIGURA 33-3 Formación y absorción de LCR en seres humanos con varias presiones del mismo. Observe que a 112 mm del LCR, la formación y la absorción son iguales y, a 68 mm del LCR, la absorción es cero. (Modificada con autorización de Cutler RWP, et al. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. Brain, 1968;91:707.)

FUNCIÓN PROTECTORA

La función más crucial del LCR (y las meninges) es proteger al cerebro. La duramadre está unida con fuerza al hueso. En situaciones normales, no hay "espacio subdural", la aracnoides se mantiene unida con la duramadre por la tensión superficial de la capa delgada de líquido entre ambas membranas. Como se muestra en la figura 33-4, el cerebro mismo está sostenido dentro de la aracnoides por los vasos sanguíneos y las raíces nerviosas, así como por las múltiples y finas **trabéculas aracnoideas** fibrosas. El cerebro pesa alrededor de 1 400 g en el aire, pero en su "baño líquido" de LCR tiene un peso neto de sólo 50 g. La flotabilidad del cerebro en el LCR hace posible que sus uniones relativamente frágiles lo suspendan de manera muy eficaz. Cuando la cabeza recibe un golpe, la aracnoides se desliza sobre la duramadre y el cerebro se mueve, pero su movimiento es limitado con suavidad por la amortiguación del LCR y las trabéculas aracnoideas.

El dolor producido por la deficiencia de este líquido ilustra su importancia para sostener el cerebro. La extracción de LCR en una punción lumbar puede causar cefalea intensa por la disminución del mismo, ya que el encéfalo cuelga de los vasos y las raíces nerviosas, y la tracción sobre éstos estimula las fibras nerviosas. El dolor puede aliviarse con la inyección intratecal de solución salina isotónica estéril.

LESIONES CEFÁLICAS

Sin la protección del LCR y las meninges, es probable que el cerebro fuera incapaz de soportar incluso los traumatismos menores de la vida diaria, pero con dicha protección se necesita un golpe bastante intenso para generar daño cerebral. El encéfalo se daña más a menudo cuando el cráneo se fractura y el hueso se empuja hacia el tejido nervioso (fractura craneal deprimida), cuando el cerebro se desplaza lo suficiente para desgarrar las delicadas venas que van de la corteza al hueso o si el cerebro se acelera con un golpe en la cabeza y se empuja contra el cráneo o la tienda del cerebelo en el punto opuesto al impacto (**lesión por contragolpe**).

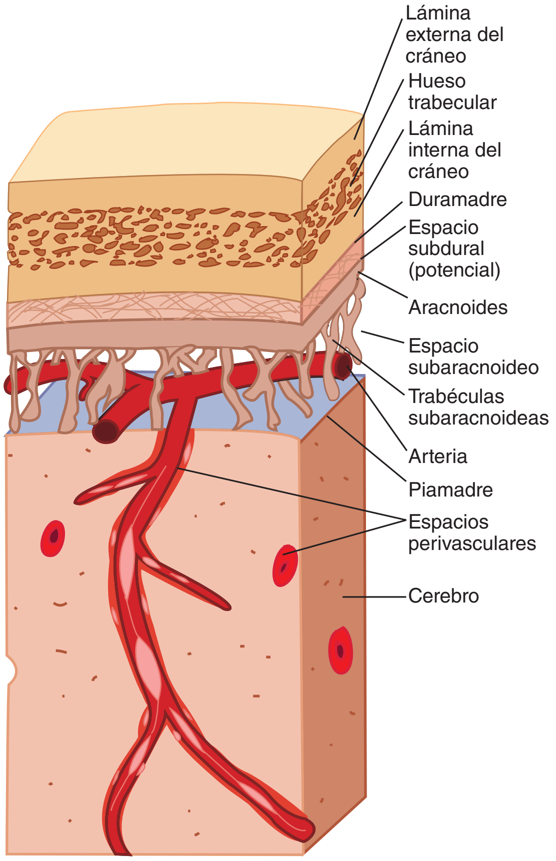


Lámina externa del cráneo
Hueso trabecular
Lámina interna del cráneo
Duramadre
Espacio subdural (potencial)
Aracnoides
Espacio subaracnoideo
Trabéculas subaracnoideas
Arteria
Piamadre
Espacios perivasculares
Cerebro

FIGURA 33-4 Membranas que cubren el cerebro. Se muestra su relación con el cráneo y el tejido cerebral. (Con autorización de Young B, Heath JW: *Wheater's Functional Histology*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2000.)

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las uniones herméticas entre las células endoteliales capilares del cerebro y entre las células epiteliales del plexo coroideo impiden el ingreso de proteínas al cerebro en los adultos y disminuyen también la velocidad de penetración de algunas moléculas más pequeñas. Un ejemplo es el ingreso lento de la urea (fig. 33-5). Este intercambio limitado único de sustancias en el cerebro se conoce como **barrera hematoencefálica**, un término usado con mayor frecuencia para referirse a la barrera en general y, de manera más específica, a la barrera en el epitelio coroideo entre la sangre y el LCR.

La difusión pasiva a través de los capilares cerebrales herméticos es muy limitada, el transporte vesicular es escaso. Sin embargo, hay muchos sistemas de transporte activo y mediados por portadores en los capilares cerebrales. Tales sistemas desplazan sustancias hacia el interior y el exterior del cerebro, aunque el movimiento fuera de éste suele ser más libre que hacia el interior.

PENETRACIÓN DE SUSTANCIAS AL CEREBRO

El agua, el dióxido de carbono (CO_2) y el oxígeno (O_2) entran con facilidad al cerebro, al igual que las formas liposolubles libres de hor-

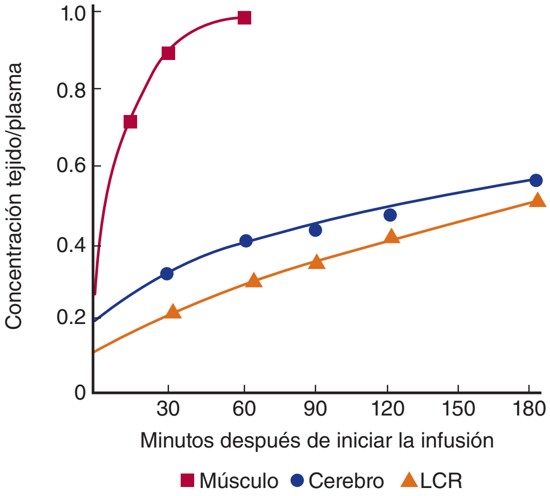


FIGURA 33-5 Ingreso de urea a músculo, cerebro, médula espinal y LCR. La urea se proporcionó en infusión continua.

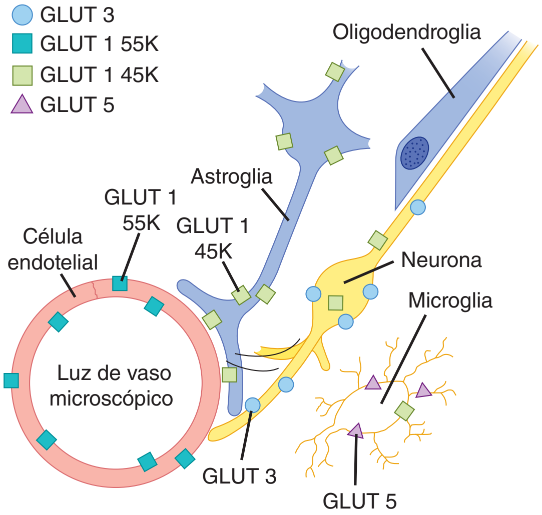


FIGURA 33-6 Localización de los diversos transportadores de glucosa (GLUT) en el cerebro. (Adaptada de Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA: Glucose transporter proteins in brain. FASEB J 1994;8:1003.)

monas esteroideas, mientras, en general, sus modalidades unidas a proteína, todas las proteínas y los polipéptidos no cruzan con facilidad. La penetración pasiva rápida de dióxido de carbono contrasta con la penetración transcelular regulada de hidrogeniones (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-), lo cual tiene importancia fisiológica en la regulación de la respiración (cap. 35).

La glucosa es la fuente última principal de energía para las células nerviosas. Su difusión a través de la barrera hematoencefálica sería muy lenta, pero la velocidad de transporte al LCR se incrementa mucho con la presencia de transportadores específicos, incluido el transportador de glucosa 1 (GLUT 1). El cerebro contiene dos formas de este último: GLUT 1 55K y GLUT 1 45K. Ambos están codificados con el mismo gen, pero difieren en la magnitud de su glucosilación. El transportador de glucosa 1 se encuentra en altas concentraciones en los capilares cerebrales (fig. 33-6). Los lactantes con deficiencia congénita de dicho transportador generan concentraciones bajas de glucosa en el LCR en presencia de glucosa plasmática normal; presentan crisis convulsivas y retraso en el desarrollo. Además, en la barrera hematoencefálica se encuentran los transportadores para hormonas tiroideas; varios ácidos orgánicos; colina; precursores de ácido nucleico, y aminoácidos neutros, básicos y ácidos.

Diversos fármacos y péptidos en realidad cruzan los capilares cerebrales, pero se transportan pronto de regreso a la sangre por medio de un transportador inespecífico para múltiples compuestos en la membrana apical de las células endoteliales. La **glucoproteína P** es un miembro de la familia de los casetes para unión con trifosfato de adenosina (ATP) que transportan varias proteínas y lípidos a través de las membranas celulares (cap. 2). Los ratones con ausencia de este transportador tienen porcentajes mucho más altos de las dosis sistémicas utilizadas de varios agentes quimioterapéuticos, analgésicos y péptidos opioides en el cerebro en comparación con los testigos. Si pueden perfeccionarse fármacos que inhiban este transportador, podrían ser valiosos en el tratamiento de tumores cerebrales y otras enfermedades del sistema nervioso central (SNC), en las cuales es difícil introducir las cantidades adecuadas de los compuestos terapéuticos al cerebro.

ÓRGANOS CIRCUNVENTRICULARES

Cuando se inyectan pigmentos que se unen con proteínas en el plasma, éstos tiñen muchos tejidos pero no afectan la mayor parte del cerebro. Sin embargo, cuatro pequeñas áreas en o cerca del tallo encefálico captan el pigmento. Estas áreas son: 1) la **hipófisis posterior** (neurohipófisis) y la parte ventral adyacente de la **eminencia media** del hipotálamo; 2) el **área postrema**; 3) el **órgano vasculoso de la lámina terminal** (**OVLT**, cresta supraóptica), y 4) el **órgano subfornical** (**SFO**).

El conjunto de estas regiones se conoce como **órganos circunventriculares** (fig. 33-7). Todas tienen capilares fenestrados y, por su permeabilidad, se dice que están "fuera de la barrera hematoencefálica". Algunos de éstos funcionan como **órganos neurohemáticos**; o sea, áreas en las cuales los péptidos secretados por neuronas entran en la circulación. Otros contienen receptores para muchos péptidos diferentes y otras sustancias, y funcionan como zonas quimiorreceptoras en las que las sustancias de la sangre circulante pueden desencadenar cambios en la función cerebral sin penetrar la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el área postrema es una zona activadora quimiorreceptora que inicia el vómito como respuesta a cambios químicos en el plasma (cap. 27). Dicha área también participa en el control cardiovascular y, en muchas especies, la angiotensina II circulante actúa sobre el área postrema para inducir un aumento de la presión arterial mediado por mecanismos neurales. La angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y quizá también en el órgano vasculoso de la lámina terminal para aumentar el consumo de agua. Además, parece que este último es el sitio del osmorreceptor que controla la secreción de vasopresina (cap. 38); hay evidencia indicadora de que la interleucina (IL) 1 circulante causa fiebre por acción en esta zona.

El órgano subcomisural (fig. 33-7) tiene una relación estrecha con la glándula pineal y sus rasgos histológicos se parecen a los de los órganos circunventriculares. Sin embargo, no tiene capilares

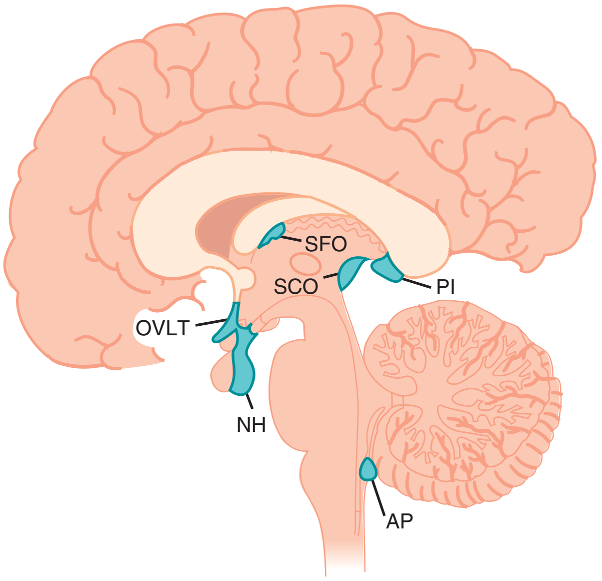


FIGURA 33-7 Órganos circunventriculares. Se muestra la neurohipófisis (NH), el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) en un corte sagital del cerebro humano; PI, pineal; SCO, órgano subcomisural.

fenestrados, no es muy permeable y no posee una función conocida. Por el contrario, la pineal y la adenohipófisis muestran capilares fenestrados y se hallan fuera de la barrera hematoencefálica, pero ambas son glándulas endocrinas y no forman parte del cerebro.

FUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica actúa para mantener la constancia del ambiente neuronal en el sistema nervioso central (Recuadro clínico 33-1). Incluso las variaciones ligeras en las concentraciones de iones potasio, calcio, magnesio e hidrógeno, así como de otros iones pueden tener consecuencias trascendentales. La constancia de la composición del líquido extracelular en todas las partes del organismo se preserva con múltiples mecanismos homeostáticos (caps. 1 y 38), pero por la sensibilidad de las neuronas corticales al cambio iónico, no es sorprendente la aparición de una defensa adicional para protegerlas. Otras funciones de la barrera hematoencefálica incluyen protección del cerebro contra toxinas endógenas y exógenas en la sangre, así como prevención del escape de neurotransmisores hacia la circulación general.

DESARROLLO DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

En animales de experimentación, muchas moléculas pequeñas penetran al encéfalo con más facilidad durante el periodo fetal y neonatal que en el adulto. Con base en esto, a menudo se refiere que la barrera hematoencefálica es inmadura al nacer. Los seres humanos son más maduros cuando nacen que las ratas y otros animales de experimentación, y no se cuenta con datos detallados sobre la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica humana. Sin embargo, en lactantes con ictericia grave, con concentraciones plasmáticas altas de bilirrubina libre y un sistema hepático inmaduro de conjugación de bilirrubina, la bilirrubina libre entra en el cerebro y, en presencia de asfixia, daña los ganglios basales (**kernícterus**). La contraparte de esta situación en etapas ulteriores de la vida es el síndrome de Crigler-Najjar, en el que hay deficiencia congénita de glucuronil transferasa. Estas personas pueden tener cifras muy altas de bilirrubina libre en sangre y desarrollan encefalopatía. En otros trastornos, la concentración de bilirrubina libre casi nunca es lo bastante alta para causar daño cerebral.

RECUADRO CLÍNICO 33-1

Implicaciones clínicas de la barrera hematoencefálica

Los médicos deben conocer el grado en que los fármacos penetran al cerebro para tratar de manera inteligente las enfermedades en el sistema nervioso central. Por ejemplo, tiene relevancia clínica que las aminas dopamina y serotonina penetren muy poco al tejido cerebral, pero sus precursores ácidos respectivos, L-dopa y 5-hidroxitriptófano, entran con facilidad (caps. 7 y 12). Otra consideración clínica importante es que la barrera hematoencefálica tiende a romperse en áreas de infección o lesión. Los tumores propician la aparición de vasos sanguíneos nuevos y los capilares formados carecen de contacto con los astrocitos normales. Por tanto, no hay uniones intercelulares herméticas y los vasos pueden incluso estar fenestrados. La falta de barrera ayuda a identificar la ubicación de los tumores; las sustancias, como la albúmina marcada con yodo radiactivo penetran el tejido cerebral normal con gran lentitud, pero entran en el tejido tumoral, lo cual hace que el tumor resalte como una isla de radiactividad en el cerebro normal circundante. La barrera hematoencefálica también puede interrumpirse de manera temporal con los aumentos súbitos en la presión arterial o con la inyección intravenosa de líquidos hipertónicos.

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y SU REGULACIÓN

MÉTODO DE KETY

Según el **principio de Fick** (cap. 30), el flujo sanguíneo de cualquier órgano puede medirse mediante la cuantificación de una sustancia determinada (Q_x) eliminada de la corriente sanguínea por el órgano, por unidad de tiempo; luego el valor obtenido se divide por la diferencia de concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa del órgano ($[A_x] - [V_x]$). Por tanto:

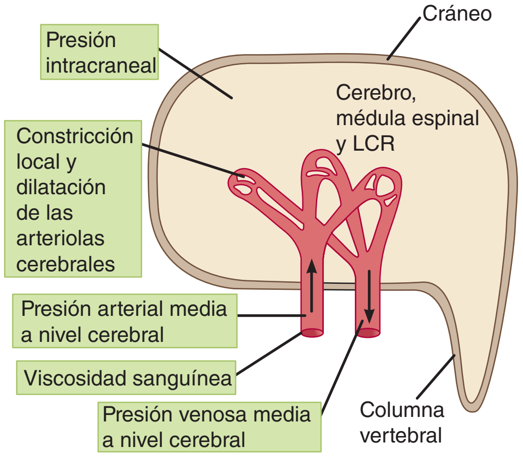

Cráneo
Presión intracraneal
Cerebro, médula espinal y LCR
Constricción local y dilatación de las arteriolas cerebrales
Presión arterial media a nivel cerebral
Viscosidad sanguínea
Presión venosa media a nivel cerebral
Columna vertebral

FIGURA 33-8 **Resumen esquemático de los factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral general.**

$$\text{Flujo sanguíneo cerebral (CBF)} = \frac{Q_x}{[A_x] - [V_x]}$$

En clínica, esto puede aplicarse si se usa óxido nitroso (N_2O) inhalado (**método de Kety**). El flujo sanguíneo cerebral promedio en adultos jóvenes es de 54 ml/100 g/min. El cerebro del adulto promedio pesa 1 400 g, por lo que el flujo cerebral completo es cercano a 756 ml/min. Nótese que el método de Kety proporciona un valor promedio para las áreas perfundidas del cerebro porque no aporta información sobre diferencias regionales en el flujo sanguíneo. Además, sólo puede medir el flujo en las partes perfundidas del cerebro. Si se obstruye el flujo sanguíneo a una región del encéfalo, el flujo medido no cambia porque el área sin perfusión no capta el óxido nitroso.

A pesar de las marcadas fluctuaciones locales del flujo sanguíneo cerebral según la actividad neural, la circulación cerebral está regulada de tal modo que el flujo total permanece relativamente constante. Los factores involucrados en la regulación del flujo se resumen en la figura 33-8.

FUNCIÓN DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

En adultos, el cerebro, la médula espinal y el LCR están encerrados en un estuche óseo rígido, junto con los vasos cerebrales. La cavidad craneal normal contiene el encéfalo, que pesa alrededor de 1400 g, 75 ml de sangre y 75 ml de LCR. Como este último y el tejido cerebral son incompresibles, el volumen de la sangre, el LCR y el cerebro deben ser relativamente constantes dentro del cráneo en cualquier momento determinado (**doctrina de Monro-Kellie**). Lo que es más importante, los vasos cerebrales se comprimen siempre que la presión intracraneal se eleva. Cualquier cambio en la presión venosa induce pronto un cambio similar en la presión intracraneal. Por tanto, un incremento en la presión venosa reduce el flujo sanguíneo cerebral, tanto por descenso de la presión de perfusión efectiva como por compresión de los vasos cerebrales. Esta relación ayuda a compensar los cambios en la presión sanguínea arterial en la cabeza. Por ejemplo, si el cuerpo se acelera hacia arriba (gravedad positiva), la sangre se desplaza hacia los pies y disminuye la presión arterial al nivel de la cabeza. Sin embargo, la presión venosa también cae, junto con la presión intracraneal, por lo cual la presión en los vasos disminuye y el flujo sanguíneo se altera mucho menos de lo que ocurriría de otra manera. Por el contrario, durante la aceleración descendente, la fuerza que actúa hacia la cabeza (*g* negativa) incrementa la presión arterial al nivel de la cabeza, pero la presión intracraneal también se eleva, por lo que los vasos tienen un soporte y no se rompen. Los vasos cerebrales están protegidos de la misma manera durante el pujo relacionado con la defecación o el parto.

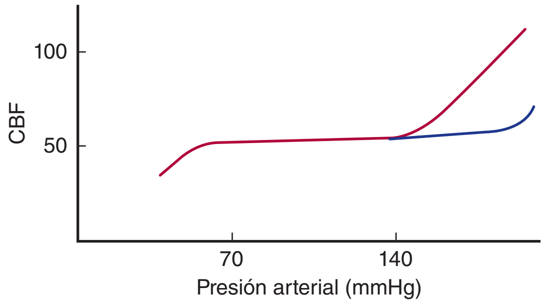


FIGURA 33-9 **Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (CBF) en condiciones de estado estable.** La línea azul muestra la alteración producida durante la autorregulación.

AUTORREGULACIÓN

Como se observa en otros lechos vasculares, la autorregulación es prominente en el encéfalo (fig. 33-9). Este proceso, por el cual se conserva el flujo a muchos tejidos en valores relativamente constantes a pesar de las variaciones en la presión de perfusión, se describe en el capítulo 31. En el cerebro, la autorregulación preserva el flujo sanguíneo cerebral con presiones arteriales entre 65 y 140 mmHg.

FUNCIÓN DE LOS NERVIOS VASOMOTORES Y SENSITIVOS

La inervación de los grandes vasos cerebrales por nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares, y la inervación distal adicional por los nervios sensitivos ya se describieron antes. Los nervios también controlan el tono de manera indirecta, mediante la liberación de sustancias paracrinas de los astrocitos. Sin embargo, la función precisa de estos nervios aún es tema de debate. Se argumenta que existe descarga adrenérgica cuando la presión arterial se eleva mucho. Esto reduce el aumento pasivo resultante en el flujo sanguíneo y ayuda a proteger la barrera hematoencefálica de la interrupción que, de otra manera, podría ocurrir (antes). Por tanto, las descargas vasomotoras influyen en la autorregulación. Con la estimulación simpática, el flujo constante, o bien, la parte en meseta de la curva presión-flujo se extiende a la derecha (fig. 33-9); o sea, tal vez haya mayores incrementos en la presión sin que se eleve el flujo. Por otro lado, el vasodilatador hidralazina y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) captopril reducen la longi-

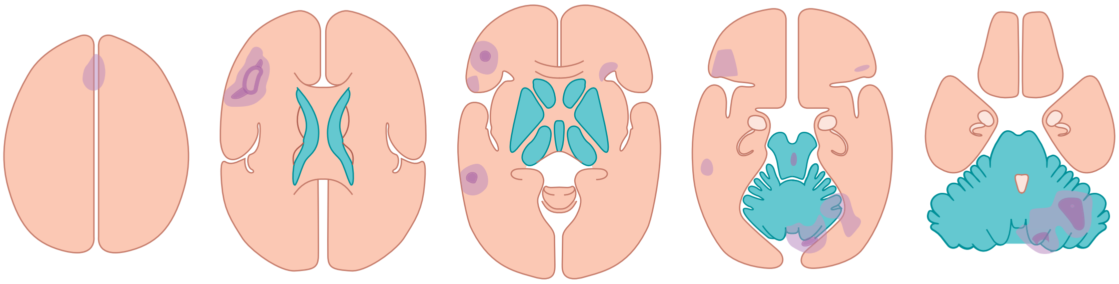


FIGURA 33-10 Actividad en el cerebro humano en cinco niveles horizontales distintos mientras un sujeto genera un verbo apropiado para cada sustantivo presentado por el examinador. Esta tarea mental activa la corteza frontal (cortes 1 a 4), el giro del cíngulo anterior (corte 1) y el lóbulo temporal posterior (corte 3) del lado izquierdo, y el cerebelo (cortes 4 y 5) en el lado derecho. Púrpura claro, acción moderada; púrpura intensa, activación marcada. (Basada en gammagramas de tomografía por emisión de positrones [PET] en Posner MI, Raichle ME: *Images of Mind*. Scientific American Library, 1994.)

tud de la meseta. Por último, el acoplamiento neurovascular puede ajustar la perfusión local como respuesta a los cambios en la actividad cerebral (véase más adelante).

FLUJO SANGUÍNEO EN VARIAS PARTES DEL CEREBRO

Una ventaja importante en los decenios recientes ha sido el perfeccionamiento de técnicas para vigilar el flujo sanguíneo regional en seres humanos vivos y despiertos. Entre los métodos más valiosos están la **tomografía por emisión de positrones** (**PET**) y las técnicas relacionadas, en las cuales se usa un radioisótopo para marcar un compuesto que luego se inyecta. La llegada y la eliminación del marcador se vigilan con detectores de centelleo situados sobre la cabeza. Como el flujo sanguíneo está muy vinculado con el metabolismo cerebral, la captación local de 2-desoxiglucosa también es un buen índice de flujo sanguíneo (véase más adelante y cap. 1). Si la 2-desoxiglucosa se marca con un emisor de positrones de vida media corta, como ^{18}F, ^{11}O u ^{15}O, es posible vigilar su concentración en cualquier parte del cerebro.

Otra técnica valiosa es la imagen por resonancia magnética (MRI); se basa en la detección de señales resonantes de distintos tejidos en un campo magnético. La **imagen por resonancia magnética funcional** (**fMRI**) mide la cantidad de sangre en el área del tejido. Cuando las neuronas se activan, su aumento de descarga altera el potencial del campo local. Un mecanismo que aún no se conoce desencadena un aumento en el flujo sanguíneo local y de oxígeno. El incremento en la sangre oxigenada se detecta mediante una fMRI. La imagen conseguida con tomografía por emisión de positrones puede usarse para medir no sólo el flujo sanguíneo, sino la concentración de moléculas, como dopamina, en varias regiones del cerebro vivo. Por otro lado, la imagen por resonancia magnética funcional no implica el uso de radiactividad. Por consiguiente, puede usarse a intervalos frecuentes para medir cambios en el flujo sanguíneo regional en un individuo particular.

En las personas en reposo, el flujo sanguíneo promedio en la sustancia gris es de 69 ml/100 g/min, en comparación con 28 ml/100 g/min en la sustancia blanca. Una característica impresionante de la función cerebral es la variación marcada en el flujo sanguíneo local con los cambios en la actividad cerebral. En la figura 33-10 se muestra un ejemplo. En sujetos despiertos, pero en reposo, el flujo sanguíneo es mayor en las regiones premotora y frontal. Ésta es la parte del cerebro que se cree tiene vinculación con la decodificación y el análisis de las señales aferentes, así como con la actividad intelectual. Durante el cierre voluntario de la mano derecha, el flujo aumenta en el área de la mano de la corteza motora izquierda y las áreas sensitivas correspondientes en el giro poscentral. Sobre todo cuando los movimientos se realizan en secuencia, el flujo se incrementa también en el área motora complementaria. Cuando los sujetos hablan, hay un aumento en el flujo sanguíneo bilateral en las áreas sensitivas y motoras de cara, lengua y boca, además de la corteza premotora superior en el hemisferio categórico (casi siempre el izquierdo). Cuando el habla es estereotipada, las áreas de Broca y de Wernicke no presentan elevación del flujo, pero si el habla es creativa (o sea, cuando implica ideas), el flujo se incrementa en esas dos áreas. La lectura genera aumentos diseminados del flujo sanguíneo. La solución de problemas, el razonamiento y la ideación motora sin movimiento origina elevaciones en áreas seleccionadas de las cortezas premotora y frontal. Cuando se anticipa una tarea cognitiva, muchas de las zonas cerebrales que se activarán durante la tarea, lo hacen con anticipación, como si el cerebro produjera un modelo interno de la tarea esperada. En sujetos diestros, el flujo sanguíneo en el hemisferio izquierdo es mayor si se lleva a cabo una tarea verbal y el flujo sanguíneo al hemisferio derecho es mayor cuando se efectúa una tarea espacial (Recuadro clínico 33-2).

METABOLISMO CEREBRAL Y NECESIDADES DE OXÍGENO

CAPTACIÓN Y LIBERACIÓN DE SUSTANCIAS EN EL CEREBRO

Si se conoce el flujo sanguíneo cerebral, es posible calcular el consumo o la producción cerebral de oxígeno, dióxido de carbono, glucosa o cualquier otra sustancia presente en la corriente sanguínea, al multiplicar el flujo sanguíneo cerebral por la diferencia de la concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa cerebral (cuadro 33-3). Cuando se calcula de esta manera, un valor negativo indica que el cerebro produce la sustancia.

RECUADRO CLÍNICO 33-2

Cambios en el flujo sanguíneo cerebral en la enfermedad

Se sabe que varias entidades patológicas se acompañan de cambios localizados o generales en el flujo sanguíneo cerebral, como revelan el gammagrama de la tomografía por emisión de positrones y las técnicas de imagen por resonancia magnética funcional. Por ejemplo, los focos epilépticos presentan hiperemia durante las crisis convulsivas, mientras se reduce el flujo sanguíneo en otras partes del cerebro. Entre dichas crisis, el flujo a veces se halla reducido en los focos generadores de crisis convulsivas. El flujo parietooccipital disminuye en pacientes con síntomas de agnosia (cap. 11). En la enfermedad de Alzheimer, el cambio más temprano es la reducción del metabolismo y el flujo sanguíneo en la corteza parietal superior, con extensión ulterior a la corte-za temporal y, por último, a la frontal. Se observa ausencia relativa de afección de los giros precentral y poscentral, los ganglios basales, el tálamo, el tallo encefálico y el cerebelo. En la enfermedad de Huntington, el flujo sanguíneo se reduce en el núcleo caudado a ambos lados, y esta alteración del flujo se produce en una fase temprana de la enfermedad.

En maniacodepresivos (curiosamente no ocurre en pacientes con depresión unipolar), existe un descenso general en el flujo sanguíneo cortical cuando los pacientes están deprimidos. Se tiene alguna evidencia de que en la esquizofrenia se reduce el flujo sanguíneo en los lóbulos frontal, los lóbulos temporales y los ganglios basales. Por último, durante el aura de personas con migraña, inicia una disminución del flujo sanguíneo en la corteza occipital que se extiende hacia adelante, a los lóbulos temporal y parietal.

CONSUMO DE OXÍGENO

El consumo de oxígeno del cerebro humano (**índice metabólico cerebral para oxígeno**, $CMRO_2$) promedia 20% del consumo corporal total de este gas en reposo (cuadro 33-1). El encéfalo es en extremo sensible a la hipoxia, y la oclusión de su aporte sanguíneo origina estado de inconsciencia en tan sólo 10 s. Las estructuras vegetativas del tallo encefálico son más resistentes a la hipoxia que la corteza cerebral y quizá los pacientes se recuperen de accidentes, como un paro cardiaco y otros trastornos que causan hipoxia bastante prolongada, con funciones vegetativas normales pero deficiencias intelectuales graves y permanentes.

Los ganglios basales tienen un índice muy alto de consumo de oxígeno; pueden ocasionarse síntomas de la enfermedad de Parkinson y deficiencias intelectuales con la hipoxia crónica. El tálamo y el colículo inferior también son muy susceptibles al daño hipóxico (Recuadro clínico 33-3).

FUENTES ENERGÉTICAS

La glucosa es la fuente final principal de energía para el cerebro; en situaciones normales, 90% de la energía necesaria para mantener los gradientes iónicos a través de las membranas celulares y transmitir impulsos eléctricos, proviene de esta fuente. La glucosa entra al cerebro por medio del transportador de glucosa 1 en los capilares cerebrales (véase antes). Luego, otros transportadores la distribuyen en las neuronas y células gliales.

CUADRO 33-3 Utilización y producción de sustancias en el cerebro humano *in vivo*

Sustancia	Captación (+) o salida (–) por 100 g de cerebro/min	Total/min
Sustancia utilizada		
Oxígeno	+3.5 ml	+49 ml
Glucosa	+5.5 mg	+77 mg
Glutamato	+0.4 mg	+5.6 mg
Sustancias producidas		
Dióxido de carbono	–3.5 ml	–49 ml
Glutamina	–0.6 ml	–8.4 mg

Sustancias no usadas ni producidas en estado alimentado: lactato, piruvato, cetonas totales y cetoglutarato α.

La glucosa se capta de la sangre en grandes cantidades y el cociente respiratorio del tejido cerebral es de alrededor de 0.95 a 0.99 en personas normales. Un hecho importante es que la mayoría de las células cerebrales no necesita insulina para utilizar la glucosa. En general, el uso de glucosa en reposo es paralelo al flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno. Esto no significa que la fuente total de energía sea siempre la glucosa. Durante la inanición prolongada, hay utilización apreciable de otras sustancias. De hecho, la evidencia indica que hasta 30% de la glucosa captada en condiciones normales se convierte en aminoácidos, lípidos y proteínas, y que las sustancias distintas a glucosa se metabolizan para obtener energía durante las crisis convulsivas. También hay alguna utilización de aminoácidos de la circulación, aunque la diferencia arteriovenosa de aminoácidos a través del cerebro casi siempre es diminuta.

En el capítulo 24, se describen las consecuencias de la hipoglucemia, desde el punto de vista de la función nerviosa.

ELIMINACIÓN DE GLUTAMATO Y AMONIACO

La captación cerebral de glutamato está más o menos equilibrada con la salida de glutamina. El glutamato que entra en el cerebro, capta el amoniaco y sale como glutamina. La conversión glutamato-glutamina en el encéfalo, la reacción opuesta a la renal que genera parte del amoniaco que ingresa a los túbulos, sirve como mecanismo destoxificador para conservar el cerebro libre de amoniaco. Este compuesto es muy tóxico para las células nerviosas; se cree que la intoxicación por amoniaco es una causa importante para síntomas neurológicos extraños en el coma hepático (cap. 28).

RECUADRO CLÍNICO 33-3

Apoplejía

Cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una parte del cerebro, la isquemia daña o mata las células del área, lo cual origina los signos y los síntomas de una apoplejía. Hay dos tipos generales de ésta: hemorrágico e isquémico. El primero se presenta cuando una arteria o arteriola cerebral se rompe, a veces en el sitio de un pequeño aneurisma, aunque no siempre es así. El segundo aparece si está afectado el flujo en un vaso por placas ateroescleróticas sobre las cuales se forman trombos. Quizá también los trombos surjan en otro sitio (p. ej., en las aurículas de los pacientes con fibrilación auricular) y lleguen al cerebro como émbolos, donde se alojan e interrumpen el flujo. Antes, era poco lo que podía hacerse para modificar la evolución de una apoplejía y sus consecuencias. Sin embargo, hoy ha quedado claro que en la penumbra, el área que rodea el daño cerebral más grave, la isquemia reduce la captación de glutamato en los astrocitos; este aumento local de glutamato genera daño excitotóxico y muerte de las neuronas (cap. 7).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El activador hístico de plasminógeno, que es el fármaco para lisis de coágulos (t-PA) (cap. 31) genera gran beneficio en las apoplejías. En animales de experimentación, los fármacos que impiden el daño excitotóxico también disminuyen de manera significativa los efectos de la apoplejía y se encuentran en estudios en seres humanos fármacos que producirían dicho efecto. Sin embargo, habría que administrar t-PA y posiblemente el tratamiento antiexcitotóxico desde la fase inicial de una apoplejía para obtener máximo beneficio; lo anterior es la razón por la cual la apoplejía se ha tornado una entidad en que son de máxima importancia el diagnóstico y el tratamiento rápidos. Además, es muy importante identificar si la apoplejía es de tipo trombótico o hemorrágico, porque en esta última está contraindicada la disolución del coágulo.

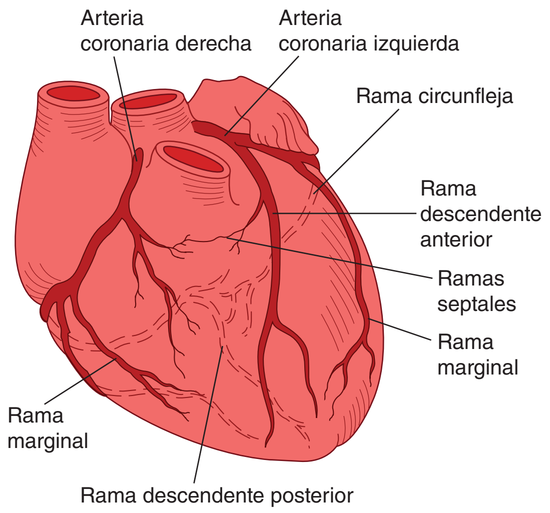

Arteria coronaria derecha
Arteria coronaria izquierda
Rama circunfleja
Rama descendente anterior
Ramas septales
Rama marginal
Rama marginal
Rama descendente posterior

FIGURA 33-11 Arterias coronarias y sus ramas principales en seres humanos. (Con autorización de Ross G: The cardiovascular system. En: *Essentials of Human Physiology*. Ross G [ed.]. Copyright © 1978 por Year Book Medical Publishers.)

CIRCULACIÓN CORONARIA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

Las dos arterias coronarias que irrigan el miocardio surgen de los senos detrás de dos de las cúspides de la válvula aórtica en la raíz de la aorta (fig. 33-11). Las contracorrientes (remolino) preservan las valvas alejadas de los orificios de las arterias y permanecen permeables durante todo el ciclo cardiaco. La mayor parte de la sangre venosa regresa al corazón a través del seno coronario y las venas cardiacas anteriores (fig. 33-12), las cuales drenan en la aurícula derecha. Además, hay otros vasos que se vacían de manera directa en las cavidades cardiacas. Éstos incluyen los **arteriosinusoidales**, los sinusoidales parecidos a capilares que conectan las arteriolas con las cavidades; las **venas de Tebesio** que conectan los capilares con las cavidades, y unos cuantos **vasos arterioluminales**, pequeñas arterias que se vacían de manera directa en las cavidades. Hay unas cuantas anastomosis entre las arteriolas coronarias y las arteriolas extracardiacas, sobre todo alrededor de las aberturas de las grandes venas. Las anastomosis entre las arteriolas coronarias en los seres humanos sólo permiten el paso de partículas menores de 40 μm de diámetro, pero la evidencia indica que estos conductos crecen y aumentan en número en pacientes con enfermedad coronaria.

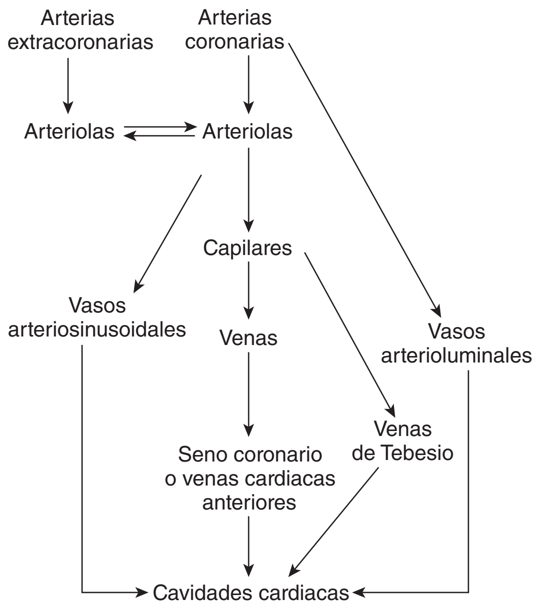

Arterias extracoronarias
Arterias coronarias
Arteriolas
Arteriolas
Capilares
Vasos arteriosinusoidales
Venas
Vasos arterioluminales
Venas de Tebesio
Seno coronario o venas cardiacas anteriores
Cavidades cardiacas

FIGURA 33-12 Diagrama de la circulación coronaria.

GRADIENTES DE PRESIÓN Y FLUJO EN LOS VASOS CORONARIOS

El corazón es un músculo que al igual que el estriado, comprime sus vasos sanguíneos cuando se contrae. La presión dentro del ventrículo izquierdo es un poco más alta que en la aorta durante la sístole (cuadro 33-4). Por consiguiente, el flujo ocurre en las arterias que irrigan la porción subendocárdica del ventrículo izquierdo sólo durante la diástole, aunque la fuerza se disipa lo suficiente en las regiones más superficiales del miocardio ventricular izquierdo para hacer posible cierto flujo en esta región durante todo el ciclo cardiaco. Como la diástole es más corta cuando la frecuencia cardiaca es alta, el flujo coronario ventricular izquierdo se reduce en la taquicardia. Por otro lado, la diferencia de presión entre la aorta y el ventrículo derecho, y la diferencia entre la aorta y las aurículas son un poco mayores en el curso de la sístole que durante la diástole. Por tanto, el flujo coronario en esas partes del corazón no disminuye de modo apreciable durante la sístole. El flujo en las arterias coronarias derecha e izquierda se muestra en la figura 33-13. Como en la porción subendocárdica del ventrículo no hay flujo sanguíneo durante la sístole, esta región es proclive al daño isquémico y es el sitio más frecuente de infarto al miocardio. El flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo disminuye en pacientes con estenosis valvular aórtica porque la presión en el ventrículo izquierdo debe ser mucho más alta comparada con la de la aorta para expulsar la sangre. Por ende, los vasos coronarios sufren una compresión intensa durante la sístole. Los pacientes con esta enfermedad tienen tendencia particular a presentar síntomas de isquemia miocárdica, en parte por esta compresión y en parte porque el miocardio requiere más oxígeno para expulsar la sangre a través de la válvula aórtica estrecha. El flujo coronario también disminuye cuando la presión diastólica aórtica es baja. El incremento de la presión venosa en trastornos, como la insuficiencia cardiaca congestiva, reduce el flujo coronario por el decremento de la presión de perfusión coronaria efectiva (Recuadro clínico 33-4).

El flujo sanguíneo coronario se ha medido mediante la inserción de un catéter en el seno coronario, con aplicación del método de Kety al corazón, con la suposición de que el contenido de óxido nitroso de la sangre venosa coronaria es típico para todo el efluente miocárdico. El flujo coronario en reposo en los seres humanos es cercano a 250 ml/min (5% del gasto cardiaco). Se han usado varias técnicas que utilizan **radionúclidos**, marcadores radiactivos que se revelan con detectores de radiación sobre el pecho, para detectar áreas de isquemia e infarto, así como para valorar la función ventricular. Los radionúclidos como talio-201 (^{201}Tl) entran a las células miocárdicas mediante la Na, K- ATPasa y se equilibran con la reserva intracelular de potasio. Durante los primeros 10 a 15 min después de la inyección intravenosa, el talio-201 se distribuye de modo directamente proporcional al flujo sanguíneo miocárdico, y las áreas de isquemia pueden detectarse por su captación baja. A menudo, la captación de este isótopo se determina poco después del ejercicio y de nuevo varias horas más tarde para revelar las áreas en las cuales el esfuerzo afecta el flujo. Por el contrario, el tejido infartado capta los radiofármacos, como el pirofosfato estanoso de tecnecio-99m (^{99m}Tc-PYP) de manera selectiva por algún mecanismo desconocido, lo cual hace que los infartos resalten como "manchas calientes" en los centelleogramas torácicos. La angiografía coronaria puede combinarse con la medición de la eliminación de xenón-133 (^{133}Xe) (véase antes) para permitir el análisis detallado del flujo sanguíneo coronario. El medio de contraste radiopaco se inyecta primero en las arterias coronarias y se usan rayos X para delinear su distribución. Luego, la cámara angiográfica se cambia por la cámara de centelleo y se mide la eliminación de xenón-133.

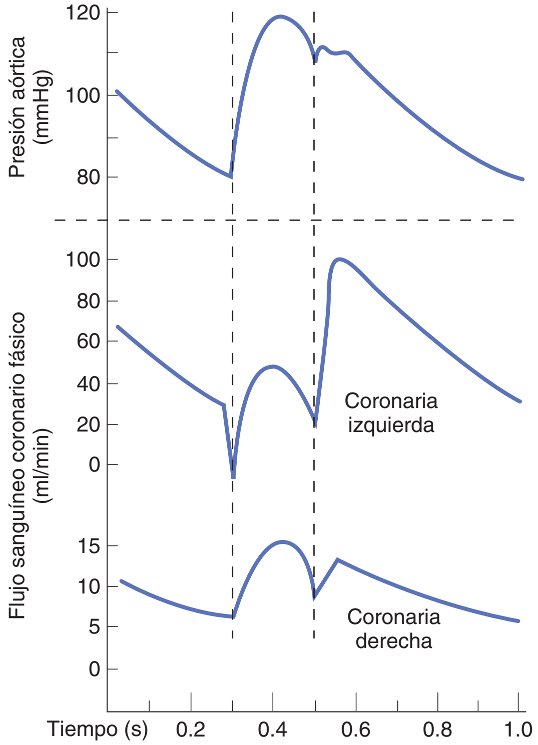


FIGURA 33-13 Flujo sanguíneo en las arterias coronarias izquierda y derecha durante varias fases del ciclo cardiaco. La sístole ocurre entre las dos líneas verticales punteadas. (Con autorización de Berne RM, Levy MN: *Physiology*, 2nd ed. Mosby, 1988.)

CUADRO 33-4 Presión en la aorta y los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI) en la sístole y la diástole

	Presión (mmHg) en			Diferencia de presión (mmHg) entre aorta y	
	Aorta	**VI**	**VD**	**VI**	**VD**
Sístole	120	121	25	–1	95
Diástole	80	0	0	80	80

VARIACIONES EN EL FLUJO CORONARIO

En reposo, el corazón extrae 70 a 80% del oxígeno de cada unidad de sangre suministrada (cuadro 33-1). El consumo de oxígeno sólo puede incrementarse de manera significativa si se aumenta el flujo sanguíneo. Por tanto, no es sorprendente que el flujo sanguíneo se

RECUADRO CLÍNICO 33-4

Enfermedad coronaria

Cuando se reduce el flujo en una arteria coronaria hasta el punto que el miocardio que irriga experimenta hipoxia, se produce **angina de pecho** (cap. 30). Si la isquemia miocárdica es grave y prolongada, se presentan cambios irreversibles en el músculo y el resultado es el **infarto al miocardio.** Muchas personas tienen angina sólo durante el esfuerzo y el flujo sanguíneo es normal en reposo. Otras manifiestan restricción más grave del flujo sanguíneo y también presentan dolor de angina en reposo. Las arterias coronarias con obstrucciones parciales pueden constreñirse más por vasoespasmo, lo cual causa infarto miocárdico. Sin embargo, hoy está claro que el origen más frecuente del infarto al miocardio es la rotura de una **placa ateroesclerótica** o una hemorragia dentro de ésta, lo cual desencadena la formación de un coágulo que obstruye la coronaria en el sitio de la placa. Los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se describen en el capítulo 29. Cuando las células miocárdicas mueren, dejan escapar enzimas a la circulación; la medición de los aumentos en las enzimas y las isoenzimas séricas generadas por las células miocárdicas infartadas también tiene un sitio importante en el diagnóstico del infarto al miocardio. Las enzimas cuantificadas con mayor frecuencia hoy en día son el isómero MB de la creatina cinasa (CK-MB), la troponina T y la troponina I. El infarto al miocardio es una causa muy frecuente de muerte en países desarrollados por la frecuencia de la ateroesclerosis. Además, existe relación entre la ateroesclerosis y los valores circulantes de **lipoproteína (a) (Lp[a]).** Esta última posee una cubierta externa de apo(a). Interfiere con la fibrinólisis mediante la regulación en descenso de la producción de plasmina (cap. 31). Hoy parece que la ateroesclerosis tiene también un componente inflamatorio importante. Las lesiones de la enfermedad contienen células inflamatorias y existe una relación positiva de las concentraciones altas de proteína C reactiva y otros **marcadores inflamatorios** en la circulación con el infarto al miocardio subsiguiente.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del infarto miocárdico ayuda a restaurar el flujo a las áreas afectadas lo más rápido posible, al tiempo que se disminuye la lesión por perfusión. Sobra decir que las medidas terapéuticas deben iniciarse lo más pronto posible para evitar los cambios irreversibles en la función cardiaca. En el cuadro agudo a menudo se utilizan fármacos antitrombóticos, aunque pueden generar problemas y hacer que aumente la mortalidad por la hemorragia, si más adelante se necesitan operaciones en el corazón. Entre los procedimientos mecánicos/quirúrgicos contra la arteriopatía coronaria, se encuentran la angioplastia con globo, implantación de endoprótesis para conservar la permeabilidad en los vasos, o ambas técnicas, o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto para "esquivar" los segmentos bloqueados (CABG).

incremente cuando se eleva el metabolismo miocárdico. El calibre de los vasos coronarios y, por consiguiente, el índice del flujo coronario, depende no sólo de los cambios de presión en la aorta, también lo hace por los factores químicos y nerviosos. Asimismo, la circulación coronaria posee autorregulación considerable.

FACTORES QUÍMICOS

La estrecha relación entre el flujo sanguíneo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno indica que uno o más de los productos del metabolismo genera dilatación coronaria. Se sospecha que los factores que tienen esta función incluyen falta de oxígeno y elevación de las concentraciones locales de dióxido de carbono, hidrogeniones, iones potasio, lactato, prostaglandinas, nucleótidos de adenina y adenosina. Tal vez varios o todos estos metabolitos vasodilatadores actúan de manera integrada, redundante o de ambas formas. La asfixia, la hipoxia y las inyecciones intracoronarias de cianuro aumentan el flujo sanguíneo coronario 200 a 300% en corazones desnervados o intactos, y la característica común a estos tres estímulos es la hipoxia de las fibras miocárdicas. Se produce un incremento similar en el flujo del área con riego de una arteria coronaria si ésta se ocluye y luego se libera. Tal **hiperemia reactiva** es similar a la observada en la piel (véase más adelante). La evidencia sugiere que en el corazón aquélla se debe a la liberación de adenosina.

FACTORES NERVIOSOS

Las arteriolas coronarias contienen receptores adrenérgicos α y receptores adrenérgicos β, los cuales median la vasoconstricción y la vasodilatación, respectivamente. La actividad de los nervios noradrenérgicos del corazón y las inyecciones de noradrenalina causan vasodilatación coronaria. Sin embargo, la adrenalina eleva la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción miocárdica; la vasodilatación se debe a la producción de metabolitos vasodilatadores en el miocardio por el incremento de su actividad. Cuando se bloquean los efectos inotrópicos y cronotrópicos de la descarga noradrenérgica con un antagonista adrenérgico β, la estimulación de los nervios noradrenérgicos o la inyección de noradrenalina en animales no sujetos anestesiados induce vasoconstricción coronaria. Por tanto, el efecto directo de la estimulación noradrenérgica es la constricción, más que la dilatación de los vasos coronarios. Por otro lado, la estimulación de las fibras vagales al corazón dilata las coronarias.

Cuando cae la presión sanguínea sistémica, el efecto general del aumento reflejo en la descarga noradrenérgica es el aumento en el flujo sanguíneo coronario consecutivo a los cambios metabólicos en el miocardio en un momento en que los vasos cutáneos, renales y esplácnicos están constreñidos. De este modo, la circulación cardiaca, como la cerebral, se conserva pese a la alteración del flujo en otros órganos.

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

La cantidad de calor que se pierde del cuerpo es regulada en gran medida por la variación en el volumen sanguíneo que fluye por la piel. Los dedos de pies y manos, las palmas de las manos y los lóbulos de las orejas presentan conexiones anastomóticas bien inervadas entre arteriolas y vénulas (anastomosis arteriovenosas, cap. 31). El flujo sanguíneo como respuesta a los estímulos termorreguladores puede variar desde 1 hasta 150 ml/100 g de piel por minuto, y se ha propuesto que estas variaciones son posibles porque la sangre es capaz de desviarse a través de las anastomosis. Los plexos venoso y capilar subdérmicos constituyen un reservorio sanguíneo de alguna importancia, y la piel es uno de los pocos sitios donde pueden verse las reacciones de los vasos sanguíneos.

REACCIÓN BLANCA

Cuando un objeto puntiagudo se desplaza con suavidad sobre la piel, las líneas de contacto se vuelven pálidas (**reacción blanca**). Parece que el estímulo mecánico inicia la contracción de los esfínteres precapilares, y la sangre drena de los capilares y pequeñas venas. La respuesta aparece en unos 15 s.

RESPUESTA TRIPLE

Cuando la piel se frota con más firmeza con un instrumento puntiagudo, en lugar de la reacción blanca se observa enrojecimiento en el sitio, el cual aparece en unos 10 s (**reacción roja**). Luego de unos cuantos minutos, le sigue inflamación local y enrojecimiento moteado difuso alrededor de la lesión. El enrojecimiento inicial se debe a la dilatación capilar, una respuesta directa de los capilares a la presión. La inflamación (**roncha**) es edema local causado por el aumento en la permeabilidad de los capilares y las vénulas poscapilares, con la subsiguiente extravasación de líquido. El enrojecimiento que se extiende fuera de la lesión (**eritema**) se debe a la dilatación arteriolar. Esta respuesta en tres partes (la reacción roja, roncha y eritema) se llama **respuesta triple** y es parte de la reacción normal a la lesión (cap. 3). Persiste después de la simpatectomía total. Por otro lado, el eritema está ausente en la piel con anestesia local y en la piel desnervada después de la degeneración de nervios sensitivos, pero surge justo después del bloqueo o la sección nerviosa por arriba del sitio de la lesión. Esto, junto con otra evidencia, indica que tal fenómeno se debe a un **reflejo axónico**, una respuesta en la cual los impulsos iniciados en los nervios sensitivos por la lesión son relevados en sentido antidrómico por otras ramas de las fibras nerviosas sensitivas (**fig. 33-14**). Ésta es la única situación en el cuerpo en la cual hay datos sustanciales de un efecto fisiológico por conducción antidrómica. El transmisor liberado en la terminación central de las neuronas de las fibras sensitivas C es la sustancia P (cap. 7), y esta última junto con el péptido relacionado con el gen de calcitonina se encuentran en todas las regiones de las neuronas. Ambos transmisores dilatan las arterias y, además, la sustancia P causa extravasación de líquido. Ya se crearon antagonistas no peptídicos eficaces de la sustancia P, los cuales disminuyen la extravasación. Por tanto, en apariencia estos péptidos causan la roncha.

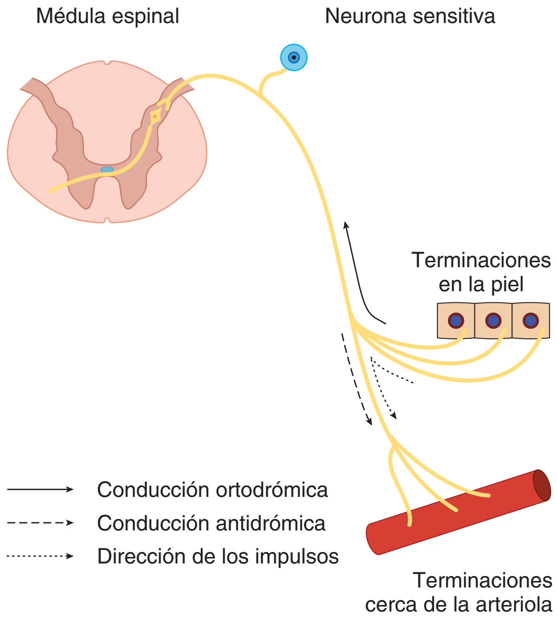


FIGURA 33-14 **Reflejo axónico.**

HIPEREMIA REACTIVA

Una respuesta de los vasos sanguíneos presente en muchos órganos, pero visible en la piel, es la **hiperemia reactiva**, un aumento en la cantidad de sangre en una región cuando se restablece su circulación después de un periodo de oclusión. Si se ocluye el riego sanguíneo a una extremidad, las arteriolas cutáneas distales a la oclusión se dilatan. Cuando la circulación se restablece, la sangre que fluye hacia los vasos dilatados hace que la piel adquiera un color rojo intenso. El oxígeno de la atmósfera puede difundir una distancia corta a través de la piel, y se evita la hiperemia reactiva si la circulación de la extremidad se ocluye en una atmósfera de oxígeno al 100%. Por ende, quizá la dilatación arteriolar se debe al efecto local de la hipoxia.

RESPUESTAS GENERALIZADAS

La estimulación nerviosa noradrenérgica así como la adrenalina y la noradrenalina circulantes constriñen los vasos sanguíneos cutáneos. No se conocen fibras nerviosas vasodilatadoras que se extiendan a los vasos cutáneos; por ello, la vasodilatación aparece por un descenso en el tono constrictor y por la producción local de metabolitos vasodilatadores. El color y la temperatura de la piel también dependen del estado de los capilares y las vénulas. En la piel fría, azul o gris, las arteriolas se hallan contraídas y los capilares dilatados; en la piel roja y tibia, ambos se encuentran dilatados.

Como los estímulos dolorosos causan descarga noradrenérgica difusa, una lesión dolorosa da lugar a vasoconstricción cutánea generalizada, además de la respuesta local triple. Cuando la temperatura corporal se eleva durante el ejercicio, los vasos sanguíneos cutáneos se dilatan a pesar de la descarga noradrenérgica continua en otras partes del organismo. La dilatación de los vasos cutáneos como respuesta al incremento de la temperatura hipotalámica rebasa otra actividad refleja. El frío causa vasoconstricción cutánea; no obstante, en el frío intenso es posible la prevalencia de la vasodilatación superficial. Esta vasodilatación es la causa de la apariencia rubicunda observada en un día frío.

El estado de choque es más profundo en pacientes con temperaturas altas por la vasodilatación cutánea; los pacientes en estado de choque no deben entibiarse hasta el punto que su temperatura corporal se eleve. A veces, esto es un problema porque algunos legos bien intencionados leyeron en libros de primeros auxilios que "los pacientes lesionados deben mantenerse tibios" y apilan cobertores sobre las víctimas de accidentes que se encuentran en estado de choque.

CIRCULACIÓN PLACENTARIA Y FETAL

CIRCULACIÓN UTERINA

El flujo sanguíneo del útero es paralelo a la actividad metabólica del miometrio y el endometrio, y experimenta fluctuaciones cíclicas vinculadas con el ciclo menstrual en no embarazadas. La función de las arterias espirales y basilares del endometrio en la menstruación se describe en el capítulo 22. Durante el embarazo, el flujo sanguíneo se incrementa con rapidez conforme el útero aumenta de tamaño **(fig. 33-15)**. No hay duda que los metabolitos vasodilatadores se generan en el útero, como en otros tejidos activos. En el embarazo temprano, la diferencia arteriovenosa de oxígeno en el útero es pequeña y se ha sugerido que los estrógenos actúan sobre los vasos sanguíneos para elevar el flujo sanguíneo uterino más allá de las necesidades hísticas de oxígeno. Sin embargo, aunque el flujo sanguíneo del útero se incrementa 20 veces durante el embarazo, el tamaño del producto de la concepción aumenta mucho más, cambia de una sola célula a un feto más una placenta que pesan 4 a 5 kg al término en seres humanos. Por consiguiente, se extrae más oxígeno de la sangre uterina durante la última parte del embarazo y la saturación de oxígeno en la sangre uterina cae. Tal vez la hormona liberadora de corticotropina tiene una participación importante para regular en ascenso el flujo sanguíneo uterino, así como en el momento final del parto.

PLACENTA

La placenta es el "pulmón fetal" **(figs. 33-16** y **33-17)**. Su porción materna es, en efecto, un gran seno sanguíneo. En este "lago", se proyectan las vellosidades de la porción fetal que contienen las pequeñas ramas de las arterias y la vena umbilicales fetales (fig. 33-16). La sangre fetal capta oxígeno y el dióxido de carbono se elimina hacia la circulación materna a través de las paredes de las vellosidades, de manera análoga al intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones (cap. 35). Sin embargo, las capas celulares que cubren las vellosidades son más gruesas y menos permeables comparadas con las membranas alveolares en los pulmones; por ello, el intercambio es mucho menos eficaz. La placenta también es la vía por la cual entran todos los materiales nutritivos en el feto; por ella, los desechos fetales se descargan en la sangre materna.

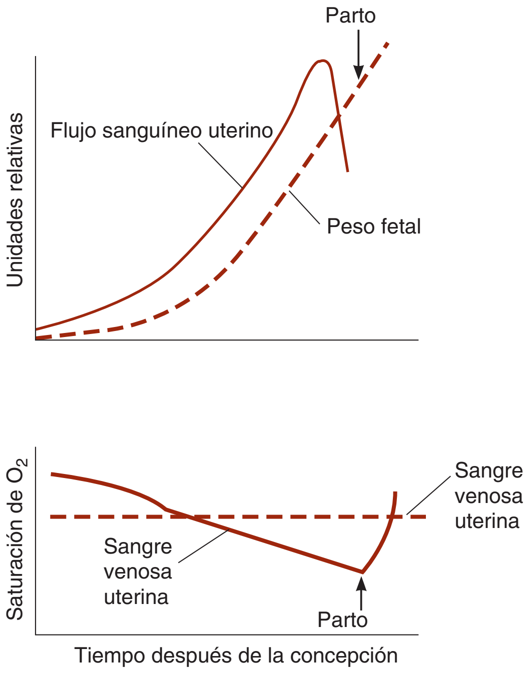


FIGURA 33-15 Cambios en el flujo sanguíneo uterino y la cantidad de oxígeno en sangre venosa del útero durante el embarazo. (Tomada de Barcroft H. Modificada y redibujada con autorización de Keele CA, Neil E: *Samson Wright's Applied Physiology*, 12th ed. Oxford University Press, 1971.)

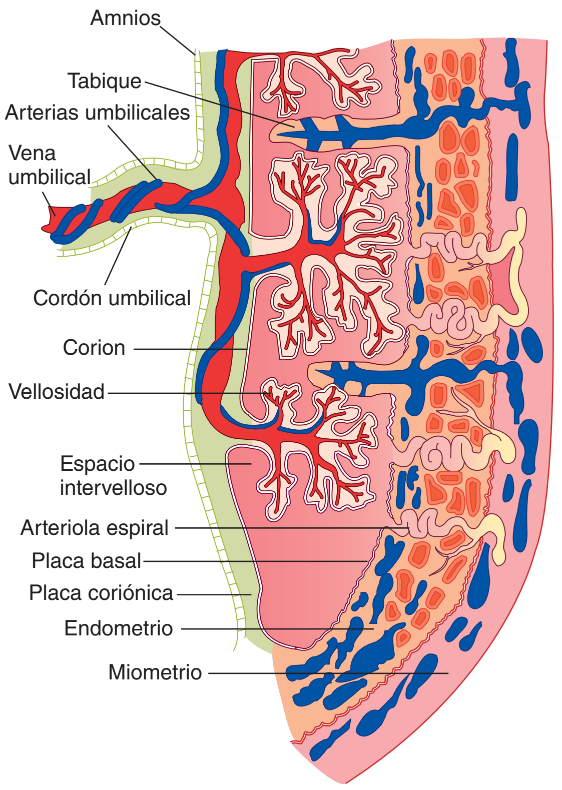


FIGURA 33-16 Diagrama de un corte a través de la placenta humana que muestra la forma en que las vellosidades fetales se proyectan en los senos maternos. (Con autorización de Benson RC: *Handbook of Obstetrics and Gynecology*, 8th ed. y modificada a trevés de Netter. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Copyright © 1983 McGraw-Hill.)

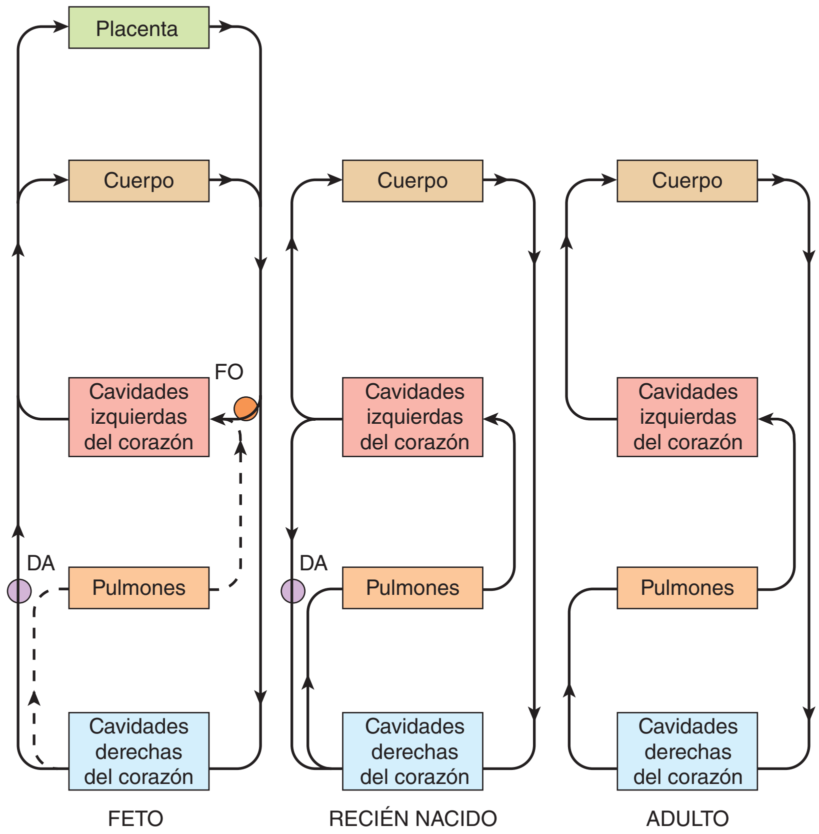

Placenta
Cuerpo
Cuerpo
Cuerpo
FO
Cavidades izquierdas del corazón
Cavidades izquierdas del corazón
Cavidades izquierdas del corazón
DA
Pulmones
DA
Pulmones
Pulmones
Cavidades derechas del corazón
Cavidades derechas del corazón
Cavidades derechas del corazón
FETO
RECIÉN NACIDO
ADULTO

FIGURA 33-17 **Diagrama de la circulación del feto, el recién nacido y el adulto.** DA, conducto arterioso; FO, agujero oval. (Redibujada con autorización de Born GVR et al.; Changes in the heart and lungs at birth. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1954;19:102.)

CIRCULACIÓN FETAL

En la figura 33-17, se presenta un diagrama de la organización de la circulación en el feto; 55% del gasto cardiaco fetal pasa por la placenta. Se cree que la sangre de la vena umbilical en los seres humanos tiene una saturación de oxígeno de 80%, comparada con 98% de la saturación en la circulación arterial del adulto. El **conducto venoso** (fig. 33-18) deriva parte de esta sangre directamente a la vena cava inferior; el resto se mezcla con la sangre portal del feto. La sangre venosa portal y sistémica de éste sólo presenta una saturación de 26%, y la saturación de la sangre mixta en la vena cava inferior se aproxima a 67%. La mayor parte de la sangre que ingresa al corazón por la vena cava inferior se desvía de manera directa a la aurícula izquierda a través del agujero oval permeable. Casi toda la sangre de la vena cava superior entra en el ventrículo derecho y se expulsa hacia la arteria pulmonar. La resistencia de los pulmones colapsados es alta y la presión de la arteria pulmonar es varios milímetros de mercurio más alta comparada con la de la aorta; por esto, la mayor parte de la sangre de la arteria pulmonar pasa por el **conducto arterioso** hacia la aorta. De esta manera, la sangre relativamente insaturada del ventrículo derecho se dirige al tronco y la parte inferior del cuerpo fetal, mientras la cabeza recibe la sangre mejor oxigenada del ventrículo izquierdo. Desde la aorta, una porción de la sangre se bombea a las arterias umbilicales y de regreso a la placenta. La saturación de oxígeno de la sangre en la parte inferior de la aorta y las arterias umbilicales del feto es cercana a 60%.

RESPIRACIÓN FETAL

Los tejidos de los mamíferos fetales y neonatos muestran una resistencia notable, pero poco comprendida, a la hipoxia. Sin embargo, la saturación de oxígeno en la sangre materna placentaria es tan baja que el feto podría sufrir daño hipóxico si los eritrocitos fetales no tuvieran una mayor afinidad por el oxígeno que los eritrocitos del adulto (fig. 33-19). Los eritrocitos fetales contienen hemoglobina fetal (hemoglobina F), en tanto las células del adulto poseen hemoglobina de adulto (hemoglobina A). La causa de la diferencia en la afinidad por el oxígeno entre ambas radica en que la hemoglobina F se une con 2,3-difosfoglicerato con menor eficacia comparada con la hemoglobina A. El descenso en la afinidad por el oxígeno causado por la unión con 2,3-difosfoglicerato se describe en el capítulo 31.

CAMBIOS EN LA CIRCULACIÓN FETAL Y LA RESPIRACIÓN AL NACER

A causa del conducto arterioso persistente y el agujero oval permeable (fig. 33-18), las cavidades izquierda y derecha del corazón bombean en paralelo en el feto y no en serie como ocurre en el adulto. Al nacer, la circulación placentaria se corta y la resistencia periférica se incrementa de manera súbita. Mientras tanto, el lactante presenta asfixia cada vez mayor. Por último, el sujeto jadea varias veces y los pulmones se expanden. La presión intrapleural negativa tan marcada (−30 a −50 mmHg) durante los jadeos contribuye a la expansión

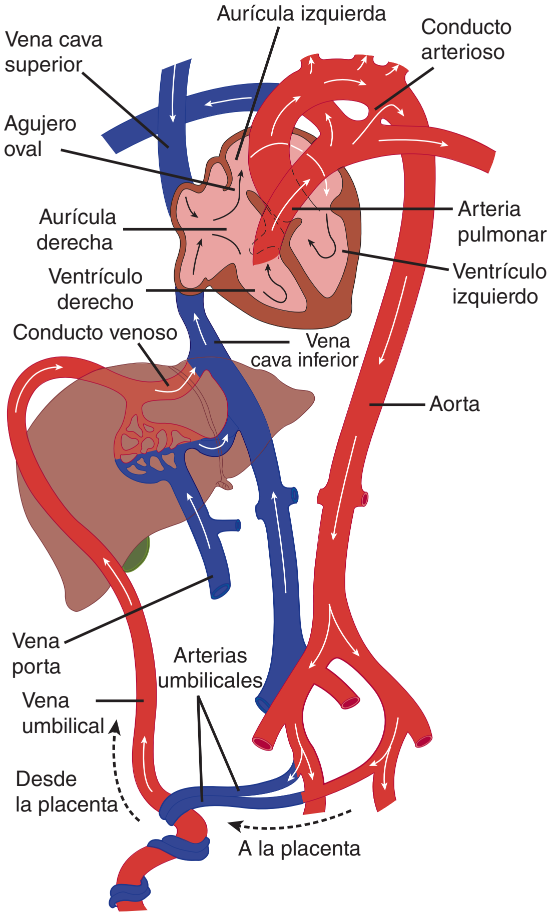


FIGURA 33-18 Circulación en el feto. La mayor parte de la sangre oxigenada que llega al corazón a través de la vena umbilical y la vena cava inferior se desvía por el agujero oval y se bombea por la aorta a la cabeza, mientras la sangre desoxigenada que regresa por la vena cava superior se bombea por la arteria pulmonar y el conducto arterioso a los pies y las arterias umbilicales.

pulmonar, pero quizá también participen otros factores. La acción de succión del primer respiro más la constricción de las venas umbilicales exprimen hasta 100 ml de sangre de la placenta ("transfusión placentaria").

Una vez que los pulmones se expanden, la resistencia vascular pulmonar cae a menos de 20% del valor que tenía en el útero y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta mucho. El retorno sanguíneo de los pulmones eleva la presión de la aurícula izquierda, lo cual cierra el agujero oval al empujar la valva que la guarda contra el tabique interauricular. El conducto arterioso se constriñe unas cuantas horas después del nacimiento; esto genera un cierre funcional; el cierre anatómico permanente ocurre entre las 24 y 48 h siguientes por el engrosamiento extenso de la íntima. El mecanismo que produce la constricción inicial comprende el incremento de la tensión de O_2 arterial y la bradicinina, que es liberada de los pulmones durante su distensión inicial. Además, hay concentraciones altas de vasodilatadores en el conducto *in utero*, sobre todo prostaglandina $F_{2\alpha}$, y la síntesis de estas prostaglandinas se bloquea a causa de la inhibición de la ciclooxigenasa al nacer. En muchos lactantes prematuros, el conducto no se cierra de forma espontánea, pero puede inducirse el cierre con infusión de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa. También es posible que el óxido nítrico participe en la preservación de la permeabilidad ductal en estas circunstancias.

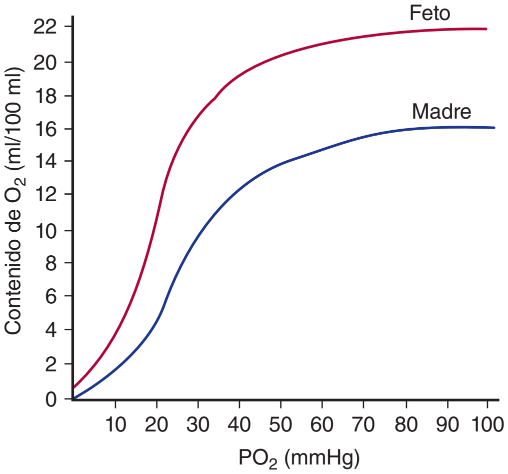


FIGURA 33-19 Curvas de disociación de la hemoglobina en la sangre materna y fetal humana.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El LCR se produce sobre todo en el plexo coroideo del cerebro, en parte por mecanismos de transporte activo en las células epiteliales coroideas. El líquido se reabsorbe a la corriente sanguínea para conservar la presión adecuada en presencia de la producción continua.
- La penetración de las sustancias circulantes al cerebro está estrictamente controlada. El agua, el dióxido de carbono y el oxígeno cruzan de manera libre. Otras sustancias (como la glucosa) requieren mecanismos de transporte específicos, mientras la entrada de macromoléculas es insignificante. La eficacia de la barrera hematoencefálica para impedir la entrada de xenobióticos está sostenida por la salida activa mediada por la glucoproteína P.
- La circulación coronaria aporta oxígeno al miocardio contráctil. Los productos metabólicos y las señales nerviosas inducen vasodilatación según se requiera para el requerimiento de oxígeno. La obstrucción de las arterias coronarias puede producir lesión irreversible del tejido cardiaco.
- El control del flujo sanguíneo cutáneo es una faceta clave en la regulación de la temperatura y es sostenido por derivaciones en varios niveles mediante anastomosis arteriovenosas. La hipoxia, los reflejos axónicos y las señales simpáticas constituyen factores determinantes para el flujo por la vasculatura cutánea.
- La circulación fetal aporta oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento, a través de la placenta que se une al feto por el cordón umbilical y a la circulación materna por vasos sanguíneos que emergen de la pared uterina para además eliminar productos de desecho. Las características anatómicas únicas de la circulación fetal, así como también las propiedades bioquímicas de la hemoglobina fetal sirven para asegurar el suministro adecuado de oxígeno, sobre todo a la cabeza. Al nacer, el agujero oval y el conducto arterioso se cierran; por ello, los pulmones neonatales sirven ya como sitio para el intercambio de oxígeno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿En cuál de los siguientes vasos se encuentra normalmente la PO_2 más baja?
   A) Arteria materna.
   B) Vena uterina materna.
   C) Vena femoral materna.
   D) Arteria umbilical.
   E) Vena umbilical.
2. La diferencia de presión entre el corazón y la aorta es menor en
   A) el ventrículo izquierdo durante la sístole.
   B) el ventrículo izquierdo durante la diástole.
   C) el ventrículo derecho durante la sístole.
   D) el ventrículo derecho durante la diástole.
   E) la aurícula izquierda durante la sístole.
3. Es probable que la inyección de activador hístico del plasminógeno (t-PA) sea más provechosa
   A) después de al menos un año de recuperación no complicada luego de la oclusión de una arteria coronaria.
   B) después de al menos dos meses de reposo y recuperación ulterior de la oclusión de una arteria coronaria.
   C) durante la segunda semana después de la oclusión de una arteria coronaria.
   D) en el curso del segundo día luego de la oclusión de una arteria coronaria.
   E) durante la segunda hora posterior a la oclusión de una arteria coronaria.
4. ¿Cuáles de los siguientes órganos tiene el mayor flujo sanguíneo por 100 g de tejido?
   A) Cerebro.
   B) Miocardio.
   C) Piel.
   D) Hígado.
   E) Riñones.
5. ¿Cuál de los siguientes *no* dilata las arteriolas de la piel?
   A) Aumento de temperatura corporal.
   B) Adrenalina.
   C) Bradicinina.
   D) Sustancia P.
   E) Vasopresina.
6. Un lactante del género masculino llega al hospital por presentar crisis convulsivas. Durante la valoración, se descubre que la temperatura corporal y la glucosa plasmática son normales, pero la glucosa del LCR es de 12 mg/100 ml (normal, 65 mg/100 ml). Una posible explicación de este trastorno es
   A) activación constitutiva del transportador de glucosa 3 en las neuronas.
   B) deficiencia de transportador de glucosa dependiente de sodio 1 en los astrocitos.
   C) deficiencia del transportador de glucosa 5 en los capilares cerebrales.
   D) deficiencia del transportador de glucosa 1 55K en los capilares cerebrales.
   E) deficiencia del transportador de glucosa 1 45K en la microglia.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Begley DJ, Bradbury MW, Kreater J (editors): *The Blood–Brain Barrier and Drug Delivery to the CNS.* Marcel Dekker, 2000.
Birmingham K (editor): The heart. Nature 2002;415:197.
Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008;88:1009.
Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J Appl Physiol 2006;100:1059.
Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, et al. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res 2008;5:10.
Ward JPT: Oxygen sensing in context. Biochim Biophys Acta 2008;1777:1.

SECCIÓN VI

Fisiología de la respiración

La principal función del pulmón es la respiración, que comprende la captación de O_2 y eliminación de CO_2 del organismo en su totalidad. En reposo un ser humano normal respira 12 a 15 veces por minuto y con cada respiración, se movilizan en promedio, 500 ml de aire, la cifra se transforma en 6 a 8 L de aire inspirado y espirado en ese lapso. Una vez que el aire llega a planos profundos del pulmón y concretamente a los alveolos, la difusión simple permite que el oxígeno se incorpore a la sangre de los capilares pulmonares y que entre bióxido de carbono en los alveolos, sitio del cual se expulsa en la espiración. Con un cálculo sencillo, cada minuto se incorporan al cuerpo 250 ml de oxígeno y son excretados 200 ml de bióxido de carbono. Además del O_2 que entra en el aparato respiratorio, el aire inspirado también tiene muy diversas sustancias, como partículas que es necesario filtrar en la mejor forma, eliminar o realizar ambas funciones, para conservar el buen funcionamiento pulmonar. Por último, a pesar de que cada persona tiene algún grado de control en la respiración, gran parte de la función minuto a minuto que incluye los ajustes finos necesarios para la función apropiada de los pulmones, no dependen del control voluntario. En esta sección se revisan los conceptos básicos en que se fundamentan los aspectos importantes del control y el resultado de la respiración, asimismo se destacan algunas funciones importantes en la fisiología del aparato respiratorio.

El aparato respiratorio se encuentra en contacto con el entorno externo por medio de la zona alta de las vías respiratorias que conduce a estructuras tubulares antes de llegar a las zonas de intercambio gaseoso (los alveolos). La función de los pulmones es facilitada por diversas características anatómicas que permiten su distensión y retracción, con lo que se logra el desplazamiento de gases al resto del cuerpo y de él, de regreso al medio exterior. Entre los elementos que intervienen en tales funciones están la pared del tórax; los músculos respiratorios (que aumentan y disminuyen el volumen de la cavidad torácica); las áreas cerebrales que controlan los músculos; y las vías y nervios que unen el cerebro con los músculos. Por último, los pulmones, a través de la sangre oxigenada y el bióxido de carbono que por ella retorna, permiten el desplazamiento de gases a otros órganos y tejidos corporales. En el primer capítulo de esta sección se revisa la estructura anatómica y celular del aparato respiratorio y la forma en que en su complejidad contribuye a las funciones de la respiración. La revisión también plantea la necesidad de mediciones básicas que definan y permitan la distensión y retracción pulmonares y algunas de las funciones extrarrespiratorias que son esenciales para la función satisfactoria de los pulmones.

Los comentarios incluirán después una revisión general de la función primaria del aparato respiratorio que es la captación de O_2 del entorno externo y su suministro a los tejidos, y también la extracción simultánea de CO_2 de los tejidos y su expulsión a dicho entorno. En los comentarios, se explora la importancia decisiva del pH en el intercambio de gases y la capacidad del pulmón para contribuir a la regulación del equilibrio acidobásico de la sangre. Se utilizan mejor los comentarios de las respuestas respiratorias a las alteraciones de las concentraciones de oxígeno y de bióxido de carbono, causadas por cambios ambientales, fisiológicos o de ambos tipos, para entender mejor el control global de la captación coordinada de O_2 y la excreción de CO_2.

La regulación de la respiración es un fenómeno muy complejo y además de incluir las descargas repetitivas de neuronas que activan y controlan los movimientos musculares que distienden y contraen los pulmones, también comprende una serie de asas de retroalimentación que intensifican/disminuyen la retracción según el contenido de gases de la sangre. El capítulo final de esta sección inicia con una revisión de algunos de los factores fundamentales que intervienen en la regulación de la respiración, como se comentó. Se exponen ejemplos específicos de anormalidades respiratorias comunes y la forma en que se vinculan con alteraciones en la regulación de la respiración, para conocer mejor las asas de retroalimentación complejas que intervienen en la regulación de la respiración.

Los pulmones son órganos complejos y son muchas las unidades funcionales que pueden mostrar deterioro; en consecuencia, hay una lista grande de enfermedades que alteran sus funciones. Dichos trastornos incluyen infecciones comunes (y poco comunes) de las vías respiratorias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón y otras más. Nunca se insistirá demasiado en la pesada carga que impone a la salud el conjunto heterogéneo de tales trastornos. Si se utiliza la EPOC como ejemplo, en Estados Unidos las estimaciones conservadoras indican que más de 12 millones de adultos tienen tal trastorno. La EPOC ocupa el cuarto lugar como causa de muerte (y su frecuencia va en aumento), y es un factor que contribuye a un número igual de fallecimientos que no dependen de ella. A pesar de que las estrategias terapéuticas de la EPOC que en gran medida se basan en los esfuerzos incesantes de investigación y conocimientos más amplios, que han contribuido a la mejoría en el estilo de vida, aún no se cuenta con elementos para erradicar las causas principales. Los conocimientos incesantes y cada vez más amplios de la fisiología de la respiración y la función pulmonar (y también la disfunción) genera oportunidades para plantear nuevas estrategias para el tratamiento de EPOC y varias neumopatías más.

CAPÍTULO

34

Introducción a la estructura y la mecánica pulmonar

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las vías tubulares por las cuales pasa aire del exterior a los alveolos y las células que revisten cada una de las estructuras en cuestión.
- Describir los principales músculos que intervienen en la respiración y la participación de cada uno.
- Definir los índices básicos de volumen pulmonar y señalar valores aproximados de cada uno en un adulto normal.
- Definir la distensibilidad pulmonar y la resistencia de vías respiratorias.
- Comparar las circulaciones pulmonar y general, y describir algunas de las principales diferencias entre ambas.
- Describir las funciones básicas de defensa y metabólicas de los pulmones.
- Definir la tensión parcial y calcular la que corresponde a cada uno de los gases importantes en la atmósfera a nivel del mar.

INTRODUCCIÓN

La estructura del aparato respiratorio está adaptada en forma única y particular a su función primaria que es el transporte de gases al interior del cuerpo y de él, al exterior. Además, el aparato respiratorio contiene un gran volumen de tejido expuesto constantemente al entorno externo, con lo que surge la posibilidad de infecciones y lesiones. Por último, dicho aparato tiene en su interior sangre que fluye en un circuito propio y peculiar. El capítulo presente comienza con los aspectos básicos de anatomía y de fisiología celular que contribuyen al aparato respiratorio y algunas de sus características propias. También comprende comentarios de la forma en que la estructura anatómica se vincula con la mecánica básica de la respiración, y también aporta algunos datos de la fisiología extrarrespiratoria del aparato pulmonar.

ANATOMÍA DE LOS PULMONES

Regiones del aparato respiratorio

El aparato respiratorio puede ser subdividido en tres regiones interconectadas, con arreglo al flujo por ellas: la **zona superior** o **alta**; las **vías conductoras**; y las **vías terminales** o **alveolos** (conocidos también como **parénquima pulmonar** o **tejido acinar**). La zona alta de las vías respiratorias comprende sistemas de entrada que son la nariz y la cavidad nasal y la boca, que desembocan en la faringe. La laringe va de la zona inferior de la faringe para integrar la zona alta de las vías respiratorias. La nariz es el punto primario por el cual entra el aire inspirado; por esa razón, el epitelio de la mucosa que revista las vías nasofaríngeas está expuesto a la máxima concentración de alérgenos inhalados, sustancias tóxicas, y partículas. Con tal dato en mente es fácil entender que además del olfato, la nariz y la zona alta de las vías respiratorias desempeñan dos funciones cruciales más en el transporte de aire que son: 1) filtrar grandes partículas para impedir que lleguen a las vías conductoras y los alveolos y 2) calentar y humidificar el aire conforme se interna en el organismo. Las partículas que tienen más de 30-50 µm de diámetro no son inspiradas por la nariz, en tanto que las que tienen 5-10 µm pasan por la nasofaringe y llegan a la zona conductora. Muchas de estas últimas se depositan en las membranas mucosas de la nariz y la faringe. Por el impulso que las inducen, no "siguen" la corriente de aire, en su trayectoria curva hasta los pulmones, y llegan a las **amígdalas** y **adenoides** o muy cerca de ellas, que son cúmulos importantes de tejido linfoide inmunológicamente activo que están en la retrofaringe.

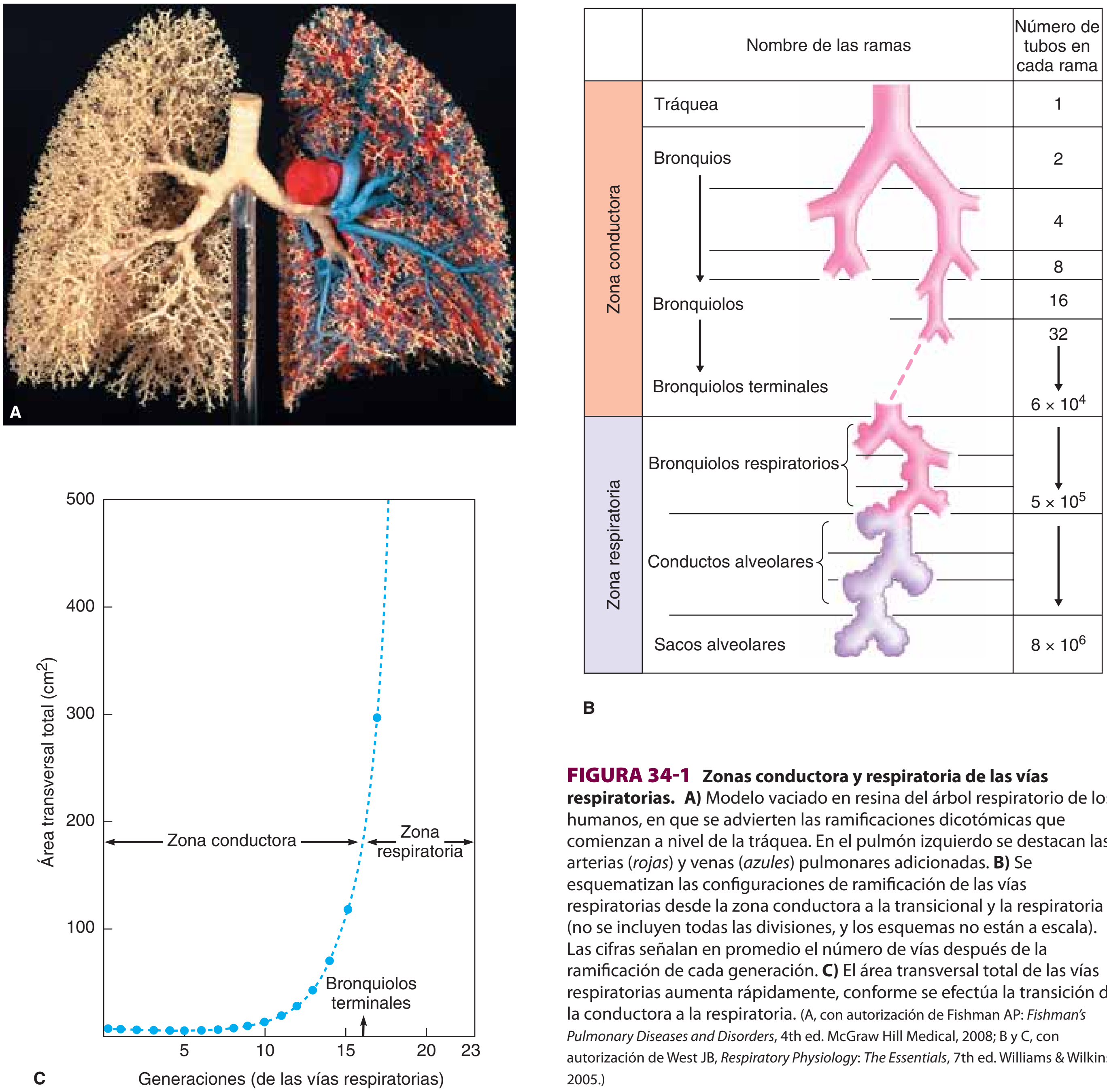

A
Nombre de las ramas
Número de tubos en cada rama
Zona conductora
Tráquea
1
Bronquios
2
4
8
Bronquiolos
16
32
Bronquiolos terminales
6 × 10⁴
Zona respiratoria
Bronquiolos respiratorios
5 × 10⁵
Conductos alveolares
Sacos alveolares
8 × 10⁶
B
500
400
300
200
100
Área transversal total (cm²)
Zona conductora
Zona respiratoria
Bronquiolos terminales
5
10
15
20
23
Generaciones (de las vías respiratorias)
C

FIGURA 34-1 Zonas conductora y respiratoria de las vías respiratorias. A) Modelo vaciado en resina del árbol respiratorio de los humanos, en que se advierten las ramificaciones dicotómicas que comienzan a nivel de la tráquea. En el pulmón izquierdo se destacan las arterias (*rojas*) y venas (*azules*) pulmonares adicionadas. **B)** Se esquematizan las configuraciones de ramificación de las vías respiratorias desde la zona conductora a la transicional y la respiratoria (no se incluyen todas las divisiones, y los esquemas no están a escala). Las cifras señalan en promedio el número de vías después de la ramificación de cada generación. **C)** El área transversal total de las vías respiratorias aumenta rápidamente, conforme se efectúa la transición de la conductora a la respiratoria. (A, con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw Hill Medical, 2008; B y C, con autorización de West JB, *Respiratory Physiology*: *The Essentials*, 7th ed. Williams & Wilkins, 2005.)

Vías conductoras

Las vías conductoras comienzan en la tráquea y se ramifican de manera dicotómica para ampliar enormemente el área de superficie de los pulmones. Las primeras 16 divisiones de vías forman la zona conductora de pulmones, que transporta gases desde la zona superior, descrita en párrafos anteriores (fig. 34-1) y también de regreso a las mismas.

Las ramas las componen bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales. La zona de conducción posee innumerables células especializadas que tienen otras funciones además de servir como conducto del aire al parénquima pulmonar (fig. 34-2). El epitelio de la mucosa está sobre una fina membrana basal y más abajo de ella, está la lámina propia. Se conoce a tal conjunto como "mucosa de vías respiratorias". Debajo del epitelio están células de músculo liso, y en forma similar, el tejido conjunto de recubrimiento tiene "intercalado" cartílago que predomina más bien en las zonas de las vías conductoras de mayor calibre. El epitelio es seudoestratificado y contiene varios tipos de células que incluyen las ciliadas y secretoras (como las caliciformes y los ácinos glandulares) que aportan componentes básicos para la inmunidad innata de las vías respiratorias, y células basales que actúan como células "progenitoras" durante lesiones. A medida que las vías conductoras cambian su estructura y llegan a los bronquiolos terminales y transicionales, también se modifica la

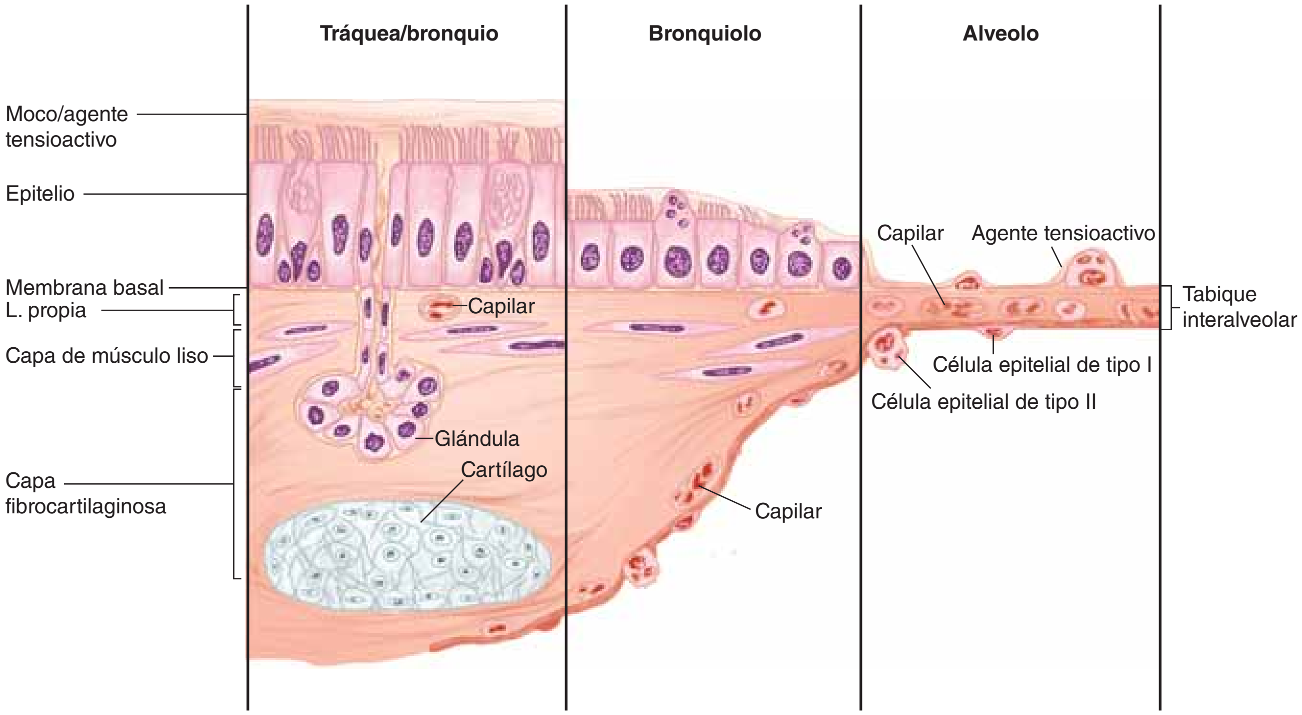


FIGURA 34-2 **Transición celular desde la zona conductora hasta el alveolo.** Las transiciones epiteliales van de la capa seudoestratificada con glándulas submucosas, pasan por el epitelio cuboide y llegan hasta el epitelio plano escamoso. También se producen cambios con la transición en el tejido mesenquimatoso basal y la estructura capilar. (Con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw Hill Medical, 2008.)

estructura histológica de las vías de conducción. En el epitelio de los bronquiolos y bronquiolos terminales no se detectan glándulas secretoras; el músculo liso tiene una participación y una actividad más notables, y en gran medida no se identifica cartílago, en el tejido subyacente. Una fracción importante del epitelio de las últimas zonas de la vía conductora lo componen células claras que son células de epitelio cúbico no ciliadas que secretan marcadores importantes para la defensa inmunitaria y pueden actuar como elementos progenitores después de lesión.

Las células epiteliales en la vía de conducción secretan moléculas diversas que participan en la defensa del pulmón. Dichas células en la zona mencionada generan inmunoglobulinas secretoras (IgA), colectinas (incluidas las proteínas tensioactivas [SP-A y SP-D]), las defensinas y otros péptidos y proteasas, y especies de oxígeno y de nitrógeno reactivas. Las secreciones mencionadas actúan de manera directa como antimicrobianos para que las vías respiratorias no sean afectadas por infecciones. Las células epiteliales de las vías mencionadas también secretan quimiocinas y citocinas que reclutan a las células inmunitarias tradicionales y otras células efectoras inmunitarias, en el sitio de las infecciones. Las partículas de menor tamaño que llegan desde la zona superior de las vías respiratorias y que tienen ~2-5 μm de diámetro, por lo común quedan en las paredes de los bronquios en la zona en que el flujo de aire se lentifica a su paso por conductos de menor calibre. De ese modo, dichas partículas desencadenan la constricción bronquial y la tos refleja. Como otra posibilidad, pueden ser expulsadas de los pulmones por la "escalera mucociliar". El epitelio de las vías respiratorias desde el tercio anterior de la nariz hasta el comienzo de los bronquiolos respiratorios es de tipo ciliado (fig. 34-2). Los cilios están bañados por líquido periciliar, y en él oscilan de manera típica con ritmo de 10 a 15 herzios. En la zona más alta de la capa periciliar y los cilios en movimiento está una capa de moco que es una mezcla compleja de proteínas y polisacáridos secretados por células, glándulas o ambas estructuras especializadas, en la vía de conducción; la combinación anterior permite el atrapamiento de partículas extrañas (en el moco) y su transporte hasta expulsarlas de las vías respiratorias (impulsadas por el latido ciliar). El mecanismo ciliar puede desplazar partículas y eliminarlas de los pulmones con una velocidad mínima de 16 mm/min. Cuando hay deficiencia de la motilidad ciliar como ocurre en los fumadores o como consecuencia de otras situaciones ambientales o deficiencias genéticas, prácticamente no se produce el transporte de moco, situación que puede originar sinusitis crónica, infecciones pulmonares repetitivas y bronquiectasia. Algunas de las manifestaciones anteriores se manifiestan en la fibrosis quística **(Recuadro clínico 34-1)**.

Las paredes de los bronquios y los bronquiolos reciben fibras del sistema nervioso autónomo. Las neuronas en las vías respiratorias captan estímulos mecánicos o la presencia de sustancias indeseables en las vías mencionadas como polvos inhalados, aire frío, gases nocivos y humo de cigarrillos.

Las neuronas mencionadas envían señales a los centros respiratorios para que se contraigan los músculos de la respiración e inicien los reflejos de estornudo o tos. Los receptores se adaptan rápidamente si son estimulados de manera continua, hasta limitar el estornudo y la tos en situaciones normales. Los receptores β_2 median la broncodilatación; también incrementan la producción de secreciones bronquiales (p. ej., moco), en tanto que los receptores adrenérgicos α_1 inhiben las secreciones.

RECUADRO CLÍNICO 34-1

Fibrosis quística

En personas de raza blanca la fibrosis quística es uno de los trastornos genéticos más comunes: más de 3% de la población estadounidense es portadora de este trastorno recesivo autosómico.

El gen anormal en la fibrosis quística está situado en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica el **regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística** (**CFTR**; *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), un canal regulado por cloruro situado en la membrana apical de diversos epitelios de secreción y absorción. El número de mutaciones identificadas en el gen CFTR que ocasiona la fibrosis quística es grande (>1 000), y en la actualidad se han agrupado las mutaciones en cinco clases (I-V) con base en su función celular. Las mutaciones de clase I no permiten la síntesis de la proteína; las de clase II incluyen defectos en el "procesamiento" de la proteína; las de clase III bloquean la regulación por el canal; las de clase IV muestran alteraciones de la conductancia en el canal iónico; las de clase V muestran menor síntesis de la proteína. La intensidad del defecto varía con la clase y con la mutación individual. La mutación más frecuente que origina la fibrosis quística es la pérdida del residuo fenilalanínico en posición del aminoácido 508 de la proteína (ΔF508), mutación de clase II que limita la cantidad de proteína que llega a la membrana plasmática.

Una de las consecuencias de la fibrosis quística es la aparición de infecciones pulmonares repetitivas, en particular por *Pseudomonas aeruginosa*, y finalmente la destrucción progresiva y fatal de los pulmones. También queda suprimida la secreción de cloruro a través de la pared de las vías respiratorias. Cabría esperar también disminución de la resorción de Na^+ y en las glándulas sudoríparas. Sin embargo, en las pulmonares se intensifica de tal forma que salen de las vías respiratorias sodio y agua, y con ello quedan espesas y adherentes otras secreciones. Todo lo anterior disminuye la capa periciliar que inhibe la función del mecanismo mucociliar de eliminación y altera el entorno local para aminorar la eficacia de las secreciones antimicrobianas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tratamientos tradicionales de la fibrosis quística se ocupan de algunas de sus manifestaciones. Se utilizan la fisioterapia y los mucolíticos para fluidificar el moco espeso e inducir el libre tránsito de aire en los pulmones. Los antibióticos se emplean para evitar infecciones nuevas y controlar las crónicas. Los broncodilatadores y los antiinflamatorios se usan para expandir y "limpiar" las vías respiratorias. Las enzimas pancreáticas y los complementos nutritivos se usan para mejorar la absorción de nutrientes e inducir el aumento de peso. Ante la mutación "unigénica" de la enfermedad, se ha explorado con minuciosidad la genoterapia, pero no se han obtenido buenos resultados. En fecha reciente se han planteado y estudiado en investigaciones clínicas fármacos que actúan en los defectos moleculares y son muy promisorios para mejorar los tratamientos.

Vías respiratorias a nivel alveolar

En el tramo que media entre la tráquea y los alveolos las vías se dividen 23 veces. Las últimas siete generaciones forman las zonas transicional y respiratoria en donde se produce el intercambio gaseoso y están compuestas de bronquiolos transicionales y respiratorios, conductos alveolares y alveolos (fig. 34-1A,B). Las divisiones múltiples mencionadas incrementan enormemente el área transversal total de las vías respiratorias y va de 2.5 cm^2 en la tráquea, a 11 800 cm^2 en los alveolos (fig. 34-1C). Como consecuencia, la velocidad de flujo en las vías de menor calibre disminuye a cifras pequeñísimas. La transición desde la región conductora hasta la respiratoria, que termina en los alveolos, también incluye modificaciones en las disposiciones y arquitectura celulares (fig. 34-2 y fig. 34-3). Los humanos tienen 300 millones de alveolos y el área total de las paredes alveolares en contacto con los capilares en los dos pulmones se acerca a 70 m^2.

Los alveolos están revestidos de dos tipos de células epiteliales. Las **células de tipo I** son células planas con grandes extensiones citoplásmicas; son las células primarias de revestimiento de los alveolos y cubren, en promedio, 95% de la superficie epitelial de estos últimos. Las **células de tipo II** (**neumocitos granulosos**) son más gruesos y contienen innumerables cuerpos de inclusión laminares. Estas últimas células abarcan sólo 5% del área de superficie, pero representan, en promedio, 60% de las células epiteliales en los alveolos. Las células de tipo II son importantes en la reparación alveolar y también en otras funciones celulares. Una función fundamental de las células mencionadas es la producción del agente tensioactivo (fig. 34-3D). Las células mencionadas también forman los **cuerpos lamelares** (laminares) típicos que son organelos con membrana que contienen espirales de fosfolípidos, y son secretados en el interior de los alveolos por exocitosis. Los tubos de lípido llamado **mielina tubular** se forman a partir de los cuerpos extruidos y la mielina tubular a su vez forma una capa de fosfolípidos. Estos últimos, después de ser secretados en la sustancia tensioactiva recubren los alveolos con una disposición en que sus colas hidrófobas de ácidos grasos "migran" al interior del alveolo; la capa de agentes tensoactivos interviene de manera importante en la conservación de la estructura alveolar al disminuir la tensión superficial (véase adelante). Esta última es inversamente proporcional a la concentración de agente tensioactivo por unidad de área. Las moléculas tensioactivas se desplazan conforme los alveolos se ensanchan durante la inspiración y se intensifica la tensión superficial, en tanto que tal separación disminuye cuando se desplazan a distancias más cercanas y se juntan durante la espiración. Algunos de los complejos de proteína-líquido en los agentes tensioactivos son captados por endocitosis en las células alveolares de tipo II, y reciclados.

Los alveolos se encuentran rodeados de capilares pulmonares. En muchas áreas, el aire y la sangre están separados solamente por el epitelio alveolar y el endotelio capilar, de tal forma que la distancia promedio es de 0.5 μm (fig. 34-3). Los alveolos también contienen otras células especializadas que incluyen los macrófagos alveolares

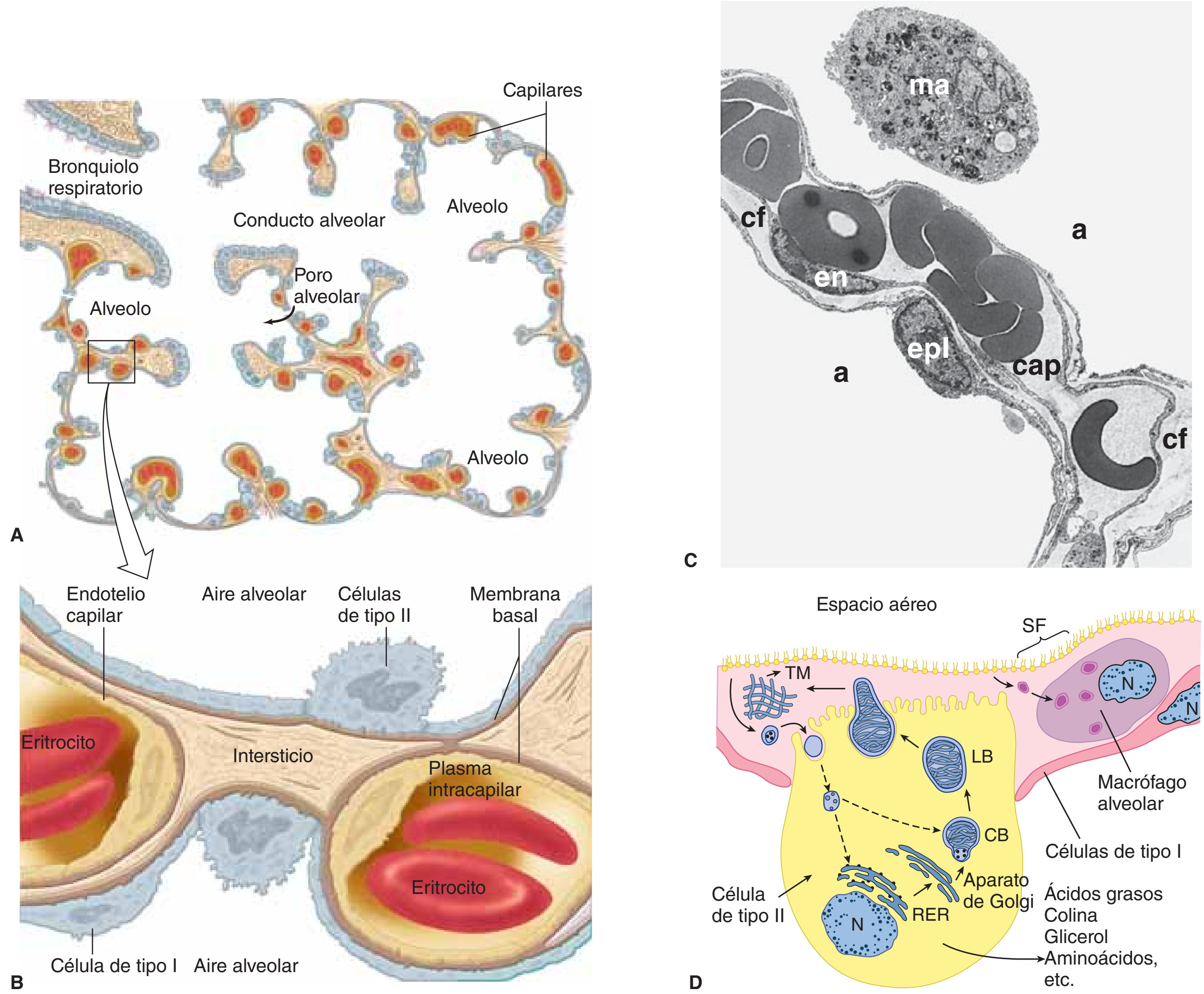

Capilares
Bronquiolo respiratorio
Conducto alveolar
Alveolo
Poro alveolar
Alveolo
Alveolo
A
Endotelio capilar
Aire alveolar
Células de tipo II
Membrana basal
Eritrocito
Intersticio
Plasma intracapilar
Eritrocito
Célula de tipo I
Aire alveolar
B
ma
cf
a
en
epl
a
cap
cf
C
Espacio aéreo
SF
TM
N
N
LB
Macrófago alveolar
CB
Células de tipo I
Célula de tipo II
Aparato de Golgi
RER
N
Ácidos grasos
Colina
Glicerol
Aminoácidos,
etc.
D

FIGURA 34-3 Células importantes en el alveolo del adulto humano. A) En todos los cortes transversales de la zona respiratoria se identifica la relación entre los capilares y el epitelio respiratorio. En este esquema se han señalado sólo cuatro de los 18 alveolos. **B)** amplificación de la zona delimitada en (A) en que se identifica la relación íntima entre los capilares, el intersticio y el epitelio alveolar. **C)** Micrografía electrónica en que se muestra el área típica presentada en (B). El capilar pulmonar (cap) en el tabique contiene plasma con eritrocitos. Se destaca la íntima aposición de las membranas endotelial y del epitelio pulmonar, separadas en algunos sitios por algunas fibras adicionales de tejido conjuntivo (cf); en, núcleo de la célula endotelial; epl, núcleo de la célula epitelial alveolar de tipo I; a, espacio alveolar; ma, macrófago alveolar. **D)** Formación y metabolismo del agente tensioactivo en la célula de tipo II. Los cuerpos laminares (LB) se forman en las células del epitelio alveolar de tipo II y son secretados por exocitosis al líquido que reviste los alveolos. El material liberado del cuerpo laminar es transformado en mielina tubular (TM), y esta última es el punto de origen de la capa superficial de fosfolípidos (SF). El agente tensioactivo es captado por endocitosis por los macrófagos alveolares y las células epiteliales de tipo II. N, núcleo; RER, retículo endoplásmico rugoso; CB, cuerpo compuesto. (A) Con autorización de Greep RO, Weiss L. *Histology,* 3rd ed New York: McGraw-Hill, 1973; B) Con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders's Human Physiology*. *The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. McGraw-Hill, 2008; C) Burri PA: Development and growth of the human lung. En: *Handbook of Physiology*, Section 3. *The Respiratory System*. Fishman AP, Fisher AB (editors). American Physiological Society, 1985; y D) Wright JR: Metabolism and turnover of lung surfactant. Am Rev Respir Dis 135:426, 1987.)

pulmonares (PAM o AM), linfocitos, plasmacitos, células neuroendocrinas y células cebadas. Los PAM (*pulmonary alveolar macrophages*), son componentes importantes del sistema de defensa pulmonar. A semejanza de otros macrófagos, las células en cuestión provienen originalmente de la médula ósea. Muestran fagocitosis activa e ingieren partículas pequeñas que "evadieron" la "escalera mucociliar" y llegaron a los alveolos. También "procesan" los antígenos inhalados, para ser objeto de ataque inmunológico, y secretan sustancias que atraen a los granulocitos a los pulmones y también otras que estimulan la formación de granulocitos y monocitos en la médula ósea. La función de PAM también puede mostrar deterioro si las células "ingieren" grandes cantidades de sustancias en el humo de cigarrillos u otros irritantes, y pueden liberar productos lisosómicos en el espacio extracelular, que causan inflamación.

Músculos de la respiración

Los pulmones se encuentran dentro de la cavidad torácica, limitada por la caja costal y la columna vertebral. Ambos órganos están rodeados por músculos diversos que contribuyen a la respiración (fig. 34-4). El desplazamiento del diafragma genera 75% de los cambios del volumen intratorácico durante la inspiración tranquila. Dicho gran músculo, fijado a toda la abertura inferior de la caja torácica, describe una curva sobre el hígado y se mueve hacia abajo a semejanza de un pistón, cuando se contrae. La distancia de su movimiento varía de 1.5 cm incluso a 7 cm con la inspiración profunda.

El diafragma tiene tres segmentos: la porción costal, compuesta de fibras musculares fijadas a las costillas alrededor del estrecho inferior de la caja torácica; la porción crural (relativo al músculo), compuesta de fibras fijadas a los ligamentos a lo largo de las vértebras; y el tendón central, en el que se insertan las fibras costales y crurales. El tendón central también es la parte inferior del pericardio. Las fibras crurales pasan en uno u otro lado del esófago y lo comprime cuando ellas se contraen. Las porciones costal y crural reciben fibras de partes diferentes del nervio frénico y se pueden contraer de manera separada. Por ejemplo, en el vómito y el eructo la tensión intraabdominal aumenta al contraerse las fibras costales, pero las fibras crurales permanecen relajadas y ello permite que el material pase del estómago al esófago y tal vez al exterior.

Los otros **músculos inspiratorios** importantes son los **intercostales externos** que siguen un trayecto descendente oblicuo y hacia adelante, de costilla a costilla. Las costillas actúan como pivote, como si fueran articuladas en bisagra en el dorso, de tal forma que cuando las intercostales internas se contraen, elevan las costillas inferiores, impulso que desplaza al esternón hacia afuera y agranda el diámetro anteroposterior del tórax. También aumenta el diámetro transverso, aunque en menor grado. El diafragma o los músculos intercostales externos solos conservan la ventilación adecuada en el sujeto en reposo. La sección de la médula espinal por arriba del tercer segmento cervical es letal y es infructuosa la respiración artificial, pero si la sección se hace por debajo del quinto segmento cervical se puede emprender tal medida, porque quedan indemnes (que no han sufrido ningún daño) los nervios frénicos que se distribuyen en el diafragma; estos nervios provienen del tercer a quinto segmentos cervicales. Por lo contrario, individuos con parálisis de ambos nervios frénicos, pero con inervación intacta de sus músculos intercostales, muestran "dificultad" moderada de la respiración, pero ella basta para conservar la vida. El escaleno y el esternocleidomastoideo en el cuello son músculos inspiratorios accesorios que elevan la caja torácica durante la respiración profunda "fatigosa" o disneica.

Cuando los **músculos espiratorios** se contraen disminuye el volumen intratorácico y aparece espiración forzada. Los intercostales internos poseen dicha acción, porque tienen un trayecto oblicuo descendente y retrógrado de una costilla a otra, y en consecuencia, tiran de la caja costal hacia abajo cuando se contraen. Las contracciones de los músculos de la pared anterior del abdomen también intervienen en la espiración al desplazar la caja torácica hacia abajo y adentro y al incrementar la tensión intraabdominal, que impulsa el diafragma hacia arriba.

Para que el aire penetre en las vías conductoras debe pasar a través de la **glotis**, que es la zona que incluye y está entre una y la otra de las cuerdas vocales, en el interior de la laringe. Los músculos abductores en la laringe se contraen tempranamente en la inspiración lo cual separa las cuerdas vocales y abre la glotis. Durante la deglución o las arcadas (reflejo nauseoso), la contracción refleja de los músculos aductores cierra la glotis e impide que alimentos, líquidos o vómitos sean broncoaspirados y llevados a los pulmones. En sujetos inconscientes o anestesiados el cierre de la glotis puede ser incompleto y a veces el material de vómito penetra en la tráquea y origina una reacción inflamatoria en los pulmones (**neumonía por broncoaspiración**).

Pleura pulmonar

La **cavidad pleural** actúa como una zona con líquido lubricante que permite los movimientos pulmonares dentro de la cavidad torácica (fig. 34-5A). La pleura tiene dos capas que contribuyen a su cavidad:

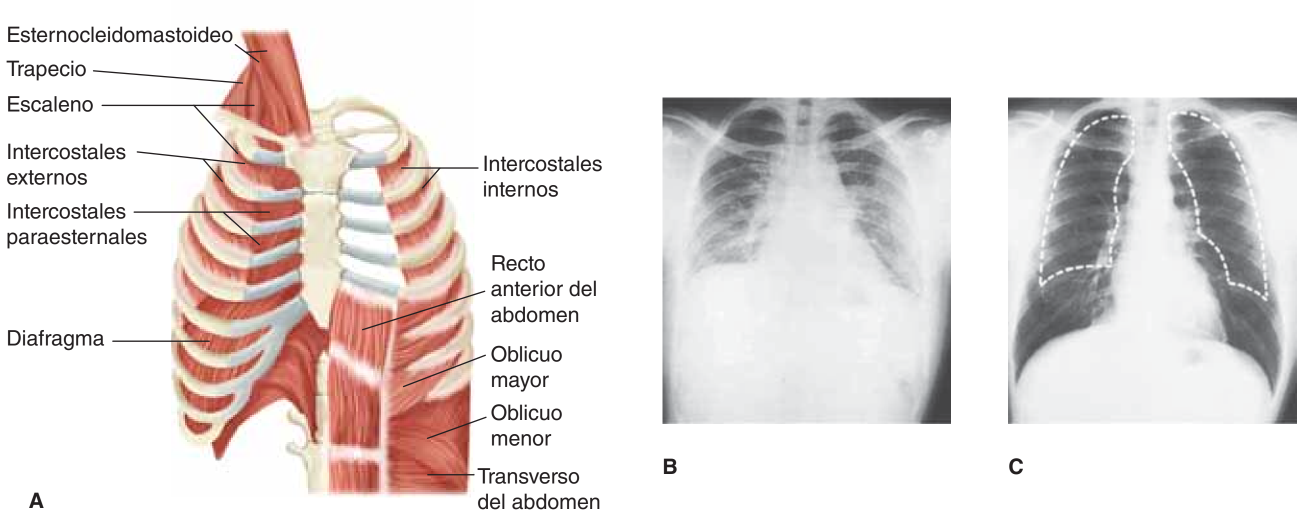


FIGURA 34-4 Músculos y movimiento en la respiración. **A)** Esquema de los músculos de la respiración que rodean la caja torácica. El diafragma y los intercostales desempeñan una función importante en la respiración. **B)** y **C)** Radiografías del tórax en la espiración total (B) y en la inspiración plena (C). La línea blanca de guiones en C es el perfil de los pulmones en espiración completa. Obsérvese la diferencia en el volumen intratorácico. (A) Reproducida con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw Hill Medical, 2008; B, C con autorización de Comroe JH Jr: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

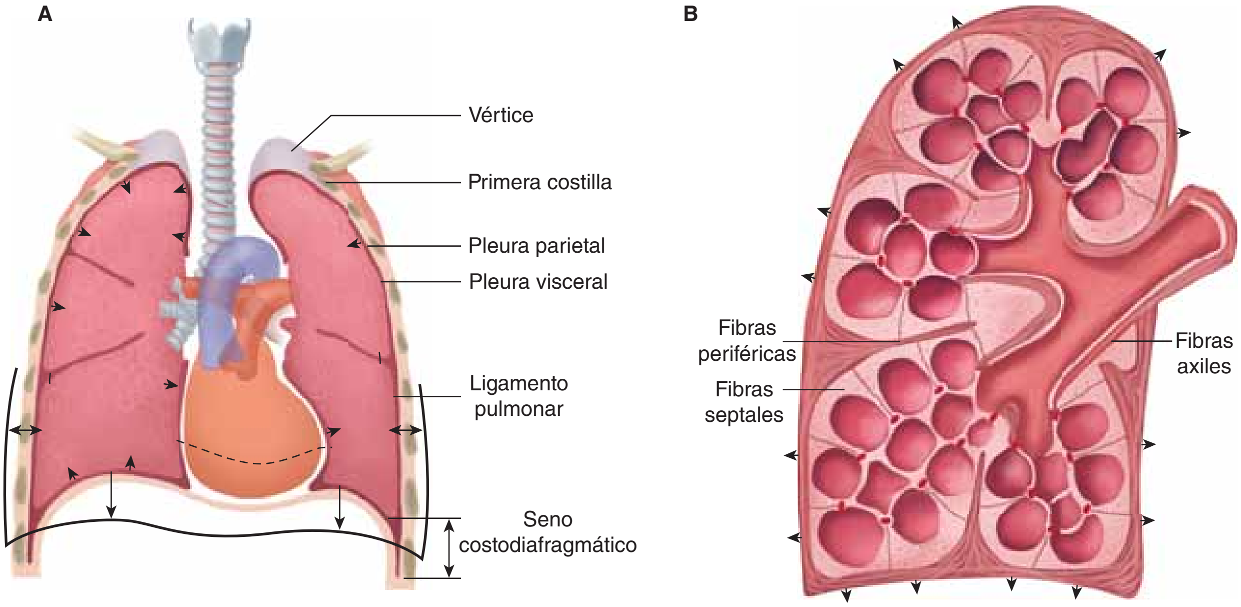


FIGURA 34-5 **Espacio pleural y fibras conjuntivas.** **A)** Esquema frontal del pulmón dentro de la caja costal. Se identifican la pleura parietal y visceral y los plegamientos pleurales alrededor de los lóbulos pulmonares, que incluyen el espacio pleural. **B)** El esquema destaca los haces de fibras conjuntivas del pulmón. Se observan las fibras axiles a lo largo de las vías respiratorias, las fibras periféricas en la pleura y las fibras septales. (Reproducida con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw Hill Medical, 2008.)

la **pleura parietal** y la **pleura visceral**. La primera es una membrana que recubre la cavidad torácica que contiene los pulmones. La segunda es una membrana que reviste la superficie pulmonar. El líquido pleural (~15 a 20 ml) forma una capa fina entre las membranas mencionadas e impide la fricción entre ellas durante la inspiración y la espiración.

El pulmón por sí mismo contiene un espacio libre de gran magnitud, en promedio 80% es aire. Aunque esto maximiza el área de superficie para el intercambio de gases también obliga a que cuente con una red de apoyo extensa que conserve la forma y función pulmonares. El **tejido conjuntivo** dentro de la pleura visceral posee tres capas que son útiles para "apoyar" el pulmón. Las fibras elásticas que están junto al mesotelio recubren eficazmente los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos lóbulos del pulmón izquierdo (fig. 34-5B). Una capa profunda de fibras finas que sigue el contorno de los alveolos brinda apoyo a los sacos aéreos individuales. Entre las dos capas separadas está tejido conjuntivo, en el cual están intercaladas células individuales para apoyo, conservación y función de los pulmones.

Sangre y linfa en los pulmones

La **circulación pulmonar** y la **circulación bronquial** contribuyen a la corriente sanguínea del pulmón. En la primera (fig. 34-6) prácticamente toda la sangre corporal pasa por la arteria pulmonar y de ahí a la red de capilares de la víscera, en donde es oxigenada y devuelta a la aurícula izquierda, a través de las venas pulmonares. Las arterias pulmonares se ramifican estrictamente en sentido paralelo a los bronquios, hasta los bronquiolos respiratorios. Sin embargo, las venas pulmonares están "espaciadas" entre los bronquios, en su vía de regreso al corazón. La circulación bronquial, separada y de menor volumen, incluye las arterias bronquiales que nacen de las arterias sistémicas; forman capilares que vacían su contenido en las venas bronquiales o establecen anastomosis con los capilares o venas pulmonares. Las venas bronquiales vacían su contenido en la vena ácigos. La circulación bronquial aporta nutrientes a la tráquea hasta los bronquiolos terminales y también los suministra a la pleura y ganglios linfáticos hiliares. Hay que destacar que los conductos linfáticos son más abundantes en los pulmones que en cualquier otro órgano. Los ganglios linfáticos están dispuestos en el árbol bronquial y llegan a los bronquios que tienen ~5 mm de diámetro. El tamaño de los ganglios linfáticos varía de 1 mm en la periferia bronquial a 10 mm en el trayecto de la tráquea. Dichos ganglios están conectados por vasos linfáticos y permiten el flujo unidireccional de linfa hasta las venas subclavias.

MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN

Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas. En circunstancias normales, entre ambas partes sólo se detecta una fina capa de líquido (espacio intrapleural). Los pulmones se deslizan fácilmente sobre la pared del tórax, pero oponen resistencia al ser separados de ella en la misma forma que lo hacen dos placas de vidrio que se deslizan entre sí pero resisten la separación. La tensión en el "espacio" entre los pulmones y la pared torácica (tensión intrapleural) es subatmosférica (fig. 34-7). Los pulmones se distienden cuando se expanden en el neonato y al final de una espiración tranquila, la tendencia que muestran a "retraerse" desde la pared del tórax es equilibrada por la tendencia contraria de la pared del tórax, también a retraerse. Si se abre la pared torácica se colapsan los pulmones y en caso de que éstos pierdan su elasticidad el tórax se expande y asume la forma de "tonel".

La inspiración es un fenómeno activo. La contracción de los músculos que participan en ella hace que aumente el volumen intra-

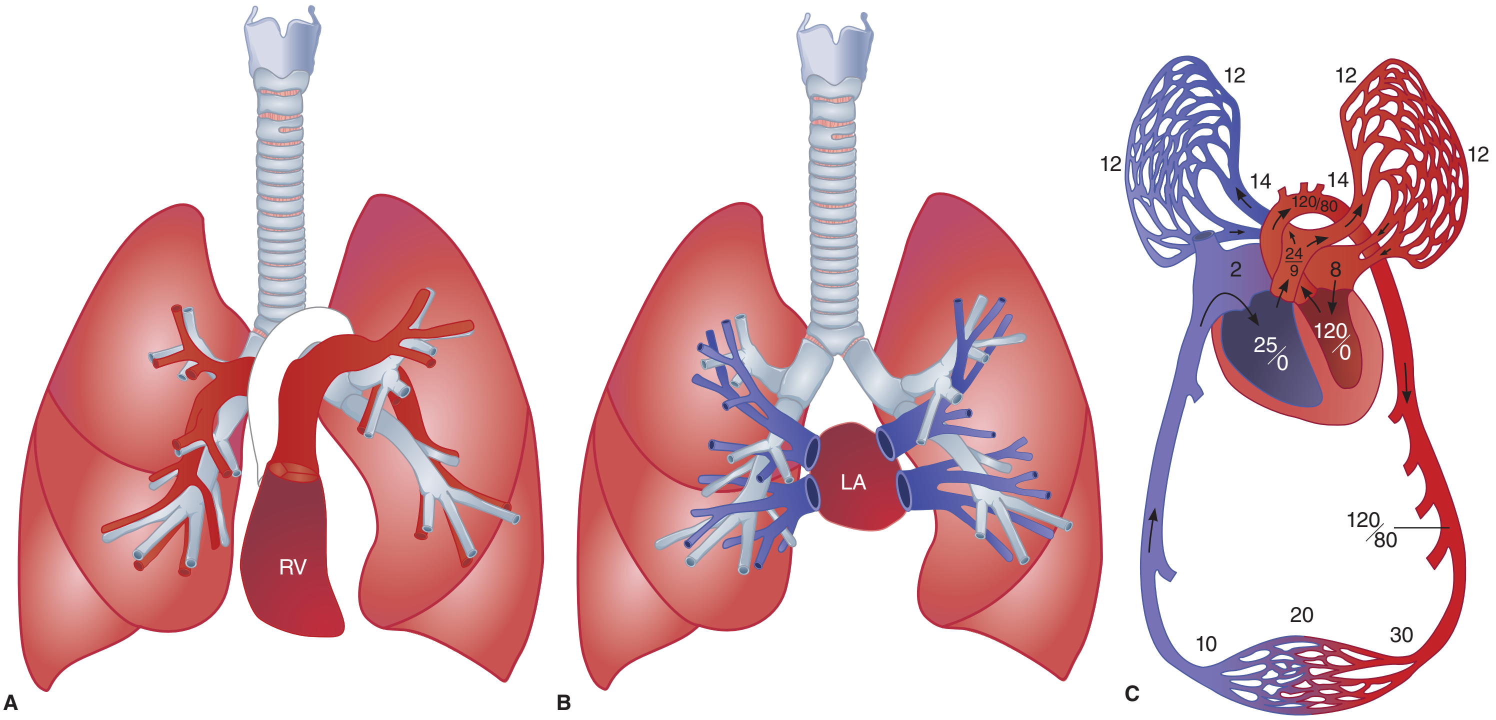


FIGURA 34-6 Circulación pulmonar. A, B) Esquemas de la relación de las ramas principales de las arterias (A) y las venas pulmonares (B) con el árbol bronquial. LA = aurícula izquierda; RV = ventrículo derecho. **C)** Las zonas representativas de la corriente sanguínea se marcan con las cifras correspondientes de tensión sanguínea (mmHg). (A, B, reproducidas con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill Medical, 2008; C, con autorización de Comroe JH Jr: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

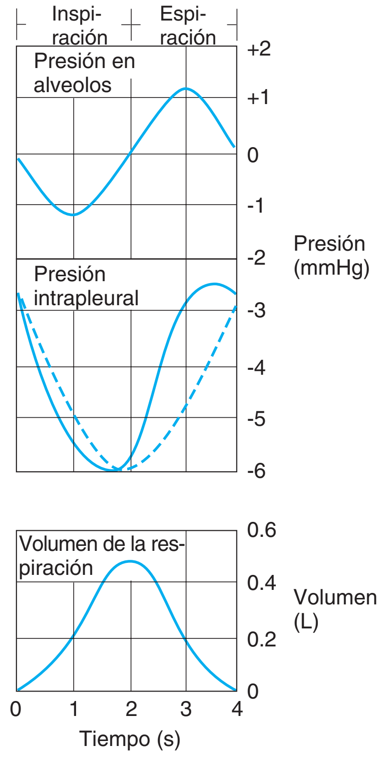


FIGURA 34-7 Presiones en los alveolos y el espacio pleural en relación con la presión atmosférica durante la inspiración y la espiración. La línea de guiones señala lo que la presión intrapleural sería en caso de que no actuara la resistencia de vías respiratorias y de tejidos; la curva continua está "desviada" a la izquierda por acción de la resistencia. Se expresa gráficamente con fin comparativo el volumen respiratorio durante la inspiración/espiración.

torácico. La tensión intrapleural en la base de los pulmones que en circunstancias normales es de −2.5 mmHg, aproximadamente (en relación con la presión atmosférica) en el comienzo de la inspiración disminuye a −6 mmHg, en promedio. Los pulmones son "arrastrados" a una posición más expandida. La tensión en el interior de las vías respiratorias se torna levemente negativa y fluye aire al interior de los pulmones. Al final de la inspiración la retracción pulmonar comienza a devolver al tórax a la posición de espiración, en la cual las tensiones de retracción de los pulmones y la pared del tórax se equilibran (véase adelante). La tensión en las vías respiratorias se torna levemente positiva y así sale aire de los pulmones. La espiración durante la respiración tranquila tiene carácter pasivo en cuanto a que no se contrae músculo alguno que disminuya el volumen intratorácico. Sin embargo, en la porción inicial de la espiración aparece una moderada contracción de los músculos inspiratorios, misma que ejerce una acción de "frenado" en las fuerzas de retracción y lentifica la espiración. Los esfuerzos inspiratorios potentes disminuyen la tensión intrapleural a cifras incluso de −30 mmHg y así producen grados correspondientemente mayores de inflación pulmonar. Al intensificarse la ventilación también aumenta la magnitud de la desinflación pulmonar, por la contracción activa de los músculos que intervienen en la espiración y que disminuyen el volumen intratorácico.

CUANTIFICACIÓN DE LOS FENÓMENOS RESPIRATORIOS

Los espirómetros actuales permiten la medición directa del gas inspirado y espirado. Los volúmenes de gases varían con la temperatura y la presión (tensión) y también varía la cantidad de vapor de agua en ellos; por ambas situaciones, los dispositivos en cuestión tienen la capacidad de corregir las mediciones respiratorias que abarcan el volumen que corresponde a un conjunto conocido de situaciones corrientes. Es importante destacar que las mediciones precisas dependen notoriamente de la capacidad del técnico de instar de manera apropiada al paciente para que utilice de manera plena el aparato. Las técnicas actuales de análisis de gases permiten las mediciones rápidas y fiables de la composición de mezclas gaseosas y el contenido gaseoso de lípidos corporales. Por ejemplo, los electrodos de O_2 y CO_2, sondas pequeñas sensibles a O_2 o CO_2, se introducen en la vía respiratoria o en un vaso sanguíneo protegidos y se registran de manera continua PO_2 y PCO_2. La valoración a largo plazo de la oxigenación se realiza por métodos no penetrantes con un **oxímetro de pulsos** que se coloca fácilmente en la yema de un dedo o el lóbulo de la oreja.

Volúmenes y capacidades pulmonares

La cuantificación importante de la función pulmonar se logra por medio del desplazamiento del volumen de aire durante la inspiración, la espiración o ambas funciones. Las capacidades pulmonares denotan las subdivisiones que contienen dos o más volúmenes. En la figura 34-8 se señalan los volúmenes y capacidades registrados en un espirómetro en una persona sana. La espirometría diagnóstica se utiliza para valorar la función pulmonar de los pacientes, para compararla con la población normal o con cifras previas obtenidas del mismo paciente. La cantidad de aire que penetra los pulmones con cada inspiración (o la que sale con cada espiración) durante la respiración tranquila recibe el nombre de **volumen circulante** o de final de la espiración (TV, *tidal volume*). Las cifras típicas de TV están en el orden de 500 a 750 ml. El aire inspirado con el esfuerzo inspiratorio máximo, y que rebasa TV, es el **volumen de reserva inspiratorio** (IRV; *inspiratory reserve volume* típicamente unos 2 L) y el aire que queda en los pulmones después de un esfuerzo inspiratorio máximo es el **volumen residual** (ERV, *residual volume* en promedio 1.3 L). Cuando se juntan los cuatro componentes anteriores, el resultado es la **capacidad pulmonar total** (unos 5 litros). Esta última puede dividirse en capacidades alternativas, que son útiles para definir a los pulmones funcionantes. El término **capacidad pulmonar vital** (en promedio, 3.5 L), expresa la cantidad máxima de aire espirado de un pulmón totalmente inflado o el nivel inspiratorio máximo (representa TV + IRV + ERV). La **capacidad inspiratoria** (aproximadamente 2.5 L), es la cantidad máxima de aire inspirado desde el final de la espiración (IRV + TV). La **capacidad residual funcional** (FRC, *functional residual capacity* aproximadamente 2.5 L) es el volumen de aire que permanece en los pulmones después de espirar en una respiración normal (RV + ERV).

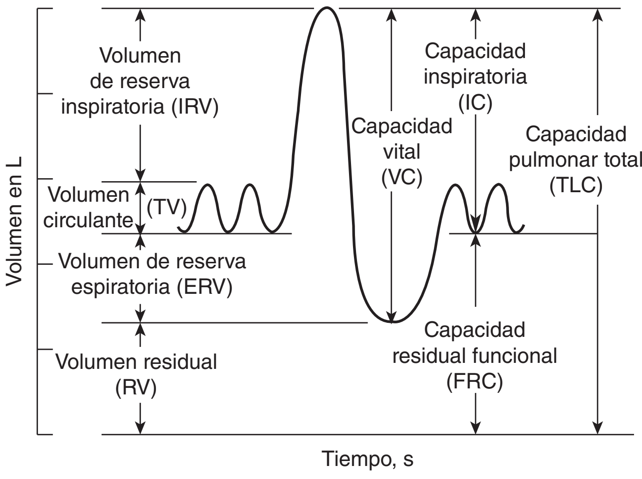

Volumen de reserva inspiratoria (IRV)
Capacidad inspiratoria (IC)
Capacidad vital (VC)
Capacidad pulmonar total (TLC)
Volumen en L
Volumen circulante
(TV)
Volumen de reserva espiratoria (ERV)
Volumen residual (RV)
Capacidad residual funcional (FRC)
Tiempo, s

FIGURA 34-8 Mediciones de volúmenes pulmonares y capacidades. Los volúmenes respiratorios se registraron con espirómetro, y las capacidades pulmonares se obtuvieron de registros volumétricos. Consúltese el texto en cuanto a definiciones. (Con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw Hill Medical, 2008.)

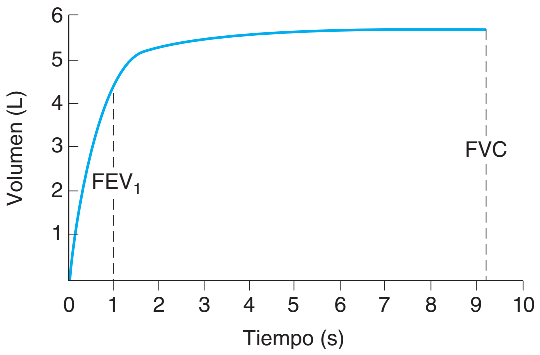


FIGURA 34-9 Volumen de gas espirado por un adulto normal durante una espiración forzada en que se muestran FEV$_1$ y la capacidad vital forzada (FVC). Es posible calcular con los datos de la gráfica el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV$_1$) con la proporción FVC (FEV$_1$/FVC) (4 L/5 L = 80%). (Con autorización de Crapo RO: Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994; 331:25. Copyright © 1994, Massachusetts Medical Society.)

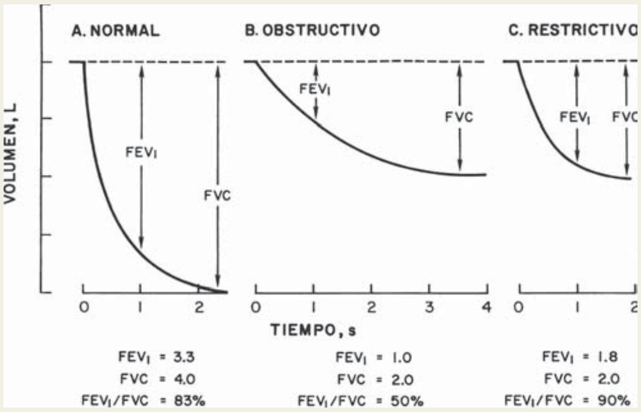
Se han utilizados mediciones dinámicas de los volúmenes y capacidades pulmonares para conocer la disfunción pulmonar. La **capacidad vital forzada** (FVC; *forced vital capacity*), que es la máxima cantidad de aire que se puede espirar después de un esfuerzo inspiratorio máximo, es medida a menudo en clínica en la forma de razón de la función pulmonar. Aporta información útil sobre la potencia de los músculos de la respiración y de otros aspectos de la función pulmonar. Se conoce como **FEV$_1$** (volumen espiratorio forzado en un segundo; fig. 34-9) a la fracción de la capacidad vital espirada durante el primer segundo de una espiración forzada. La razón FEV$_1$/FVC (FEV$_1$/FVC) es un recurso útil para identificar algunos tipos de enfermedades de vías respiratorias (Recuadro clínico 34-2). Otras mediciones dinámicas comprenden el **volumen respiratorio por minuto** (**RMV**, *respiratory minute volume*) y la **ventilación voluntaria máxima** (**MVV**, *maximal voluntary ventilation*). Normalmente el RMV se acerca a 6 L (500 ml/respiración × 12 respiraciones/min). La **MVV** es el volumen máximo de gas que con un esfuerzo voluntario entra y sale de los pulmones durante un minuto. En forma típica, se mide en un periodo de 15 segundos y se extrapola al minuto; los valores normales varían de 140 a 180 L/min en el caso de varones adultos sanos. Los cambios en RMV y MVV en un paciente pueden denotar alguna disfunción pulmonar.

DISTENSIBILIDAD DE LOS PULMONES Y DE LA PARED TORÁCICA

La **distensibilidad** surge cuando un tejido tiende a recuperar su posición original después de que dejó de actuar en él una fuerza aplicada. Después de la inspiración durante la respiración tranquila (p. ej., una FRC), los pulmones tienden a colapsarse y la pared del tórax

RECUADRO CLÍNICO 34-2

Alteración del flujo de aire en enfermedades:



Espirogramas representativos que miden el volumen/tiempo (segundos) en sujetos con perfiles normal (A), obstructivo (B) o restrictivo (C). Se destacan las diferencias en FEV_1, FVC y FEV_1/FVC (se incluyen en la franja inferior). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, capítulo 34, figura 34-16.

Mediciones del flujo de aire en enfermedades obstructivas y restrictivas

En el ejemplo incluido en este recuadro, se plantea que en un sujeto sano, FVC es, en promedio, de 4.0 L y FEV_1, en promedio 3.3 litros. La razón FEV_1/FVC calculada es de 80%, aproximadamente. Los individuos con enfermedades obstructivas o restrictivas pueden presentar disminución de FVC, en el orden de 2.0 L en el ejemplo de este caso. Sin embargo, la medición de FEV_1 tiende a variar en grado significativo de una y otra enfermedades. En los cuadros obstructivos los pacientes tienden a generar una curva inclinada lenta y constante en FVC, por lo cual FEV_1 es pequeño, del orden de 1.0 L en el ejemplo. Sin embargo, en individuos con cuadros restrictivos el flujo de aire tiende a ser rápido en el comienzo y rápidamente se "nivela" para alcanzar FVC. FEV_1 resultante es mucho mayor, del orden de 1.8 L en este ejemplo, a pesar de que FVC es equivalente (compárense B y C en el diagrama). El cálculo rápido de la razón FEV_1/FVC en el caso de pacientes con enfermedad obstructiva (50%), en comparación con los que tienen enfermedad restrictiva (90%), expone las mediciones "definitorias" para valorar las dos enfermedades. Los trastornos obstructivos originan una disminución extraordinaria en FVC y en FEV_1/FVC, en tanto que los restrictivos hacen que haya pérdida de FVC sin pérdida en FEV_1/FVC. Hay que destacar que los ejemplos incluidos son "ideales" y algunas entidades patológicas generan cifras "mixtas".

Enfermedad obstructiva: asma

El asma se caracteriza por sibilancias episódicas o crónicas, tos y una sensación de opresión torácica como consecuencia de la broncoconstricción. Muchos aspectos de la enfermedad no se conocen en detalle, pero en ella se advierten tres anormalidades de las vías respiratorias: la **obstrucción de vías respiratorias**, es parcialmente reversible (como mínimo); inflamación de dichas vías e hiperreactividad de las mismas a diversos estímulos. Se ha identificado un vínculo con la alergia y a menudo aumentan los niveles de IgE plasmáticos. Las proteínas liberadas por los eosinófilos en la reacción inflamatoria pueden dañar el epitelio de las vías comentadas y contribuir a la hiperreactividad. Los eosinófilos y las células cebadas liberan leucotrienos, lo cual agrava la broncoconstricción. Otras aminas, neuropéptidos, quimiocinas e interleucinas actúan en el músculo liso de bronquios o generan inflamación y pudieran participar en el asma.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los receptores β_2 adrenérgicos median la broncodilatación y por tal razón, los agonistas β_2 adrenérgicos desde hace mucho han sido el elemento básico del tratamiento contra los ataques asmáticos leves o moderados. Los corticoesteroides inhalados y administrados por vía sistémica se utilizan incluso en casos poco intensos o moderados, para aplacar la inflamación; son muy eficaces pero sus efectos adversos pueden generar problemas. También han sido útiles en algunos casos los agentes que bloquean la síntesis de leucotrienos o sus receptores $CysLT_1$.

tiende a expandirse. La interacción entre las retracciones de los pulmones y la del tórax se demuestra en personas vivas por medio de un espirómetro que tiene una válvula poco después de la pieza bucal. Esta última contiene un dispositivo manométrico. Una vez que el sujeto inhala un volumen particular se cierra la válvula y con ello la vía respiratoria. En este punto se relajan los músculos de la respiración en tanto se registra la tensión en las vías respiratorias. La técnica se repite después de inspirar o espirar de manera activa varios volúmenes. La curva de tensión de vías respiratorias que se obtiene de este modo, al compararla gráficamente con el volumen es la llamada **curva de presión-volumen** del aparato respiratorio total (P_{TR} en la fig. 34-10). La tensión es de cero en el volumen pulmonar, que corresponde al volumen de gas en los pulmones en **FRC** (**volumen de relajación**). Como es posible advertir en la figura 34-10, esta tensión de relajación es la suma del componente de tensión levemente negativa que ofrece la pared del tórax (P_w) y la tensión levemente positiva que proviene de los pulmones (P_L). P_{TR} es positiva cuando existen grandes volúmenes, y negativa cuando privan volúmenes menores. La **distensibilidad** del pulmón y la pared del tórax se mide en la vertiente oblicua de la curva P_{TR} o en la forma de cambio del volumen pulmonar por unidad de cambio de la tensión de vías respiratorias ($\Delta V/\Delta P$). Normalmente se mide dentro de límites tensionales en que la curva de tensión de relajación es la más "pronunciada" u oblicua y los valores normales son en promedio 0.2 L/cmH_2O en el adulto sano. Sin embargo, la distensibilidad depende del volumen pulmonar y por ello varía. En un ejemplo extremo, la persona que tiene sólo un pulmón tiene en promedio la mitad de ΔV, en lo referente a una ΔP particular. La distensibilidad también es un poco mayor cuando se mide durante la desinflación que cuando se cuantifica en la inflación. En consecuencia, se obtienen más datos al exa-

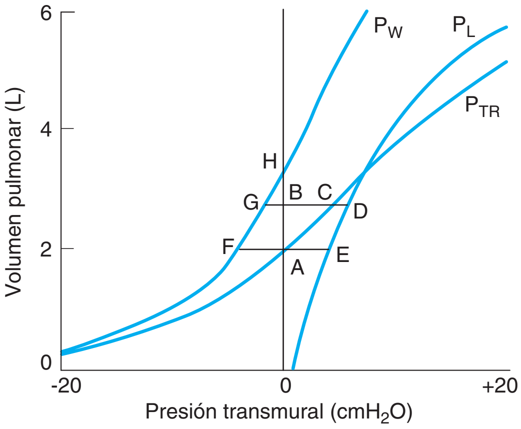


FIGURA 34-10 **Curvas de presión/volumen en el pulmón.** Las curvas de presión/volumen del aparato respiratorio total (P_{TR}), los pulmones (P_L) y el tórax (P_w) están en una misma gráfica, con los volúmenes estándar correspondientes a la capacidad residual funcional y el volumen ventilatorio. La presión transmural se conoce al restar la presión intrapleural, de la presión intrapulmonar, en el caso de los pulmones; al restar la presión exterior o barométrica, de la presión intrapleural en el caso de la pared del tórax, y al restar la presión barométrica, de la presión intrapulmonar en el caso del aparato respiratorio total. A partir de estas curvas, se puede conocer el trabajo elástico total y real que se produce con la respiración (consúltese el texto). (Con autorización de Mines AH: *Respiratory Physiology*, 3rd ed. Raven Press. 1993.)

minar toda la curva de tensión/volumen. La curva se desplaza hacia abajo y a la derecha (disminuye la distensibilidad) en caso de edema pulmonar y fibrosis intersticial pulmonar (fig. 34-11). La fibrosis pulmonar es una neumopatía restrictiva progresiva en que el pulmón se torna rígido con cicatrices. La curva se desplaza hacia arriba y a la izquierda (aumenta la distensibilidad) en el enfisema.

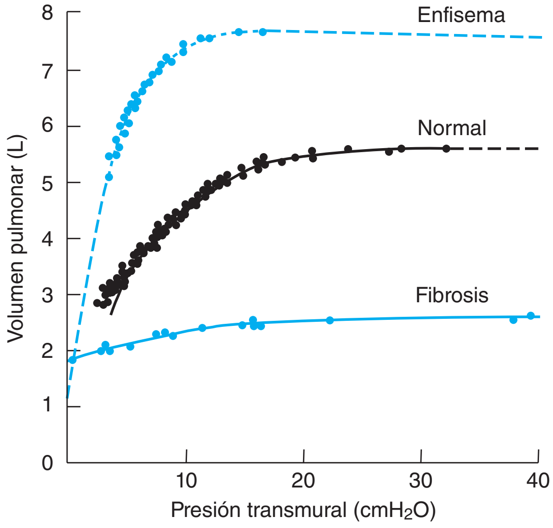


FIGURA 34-11 **Curvas de presión/volumen espiratorias estáticas de los pulmones en personas normales y en sujetos con enfisema y fibrosis pulmonar intensa.** (Con autorización de Pride NB, Macklem PT: Lung mechanics in disease. En: *Handbook of Physiology* Section 3. *The Respiratory System* Vol III, parte 2. Fishman AP (editor), American Physiological Society, 1986.)

Resistencia de vías respiratorias

La resistencia de vías respiratorias se define como el cambio tensional (ΔP) de los alveolos a la boca, dividida entre el cambio en la velocidad de flujo ($\dot{V}$). Dada la estructura del árbol bronquial y con ello, la vía para el desplazamiento del aire que contribuye a su resistencia, es difícil aplicar fórmulas matemáticas de movimiento a través del árbol mencionado. Sin embargo, las mediciones en que es posible comparar la tensión alveolar y la intrapleural con la tensión real (p. ej., fig. 34-7, conjunto medio) indican la contribución de la resistencia de las vías respiratorias. Ésta aumenta de manera significativa conforme disminuye el volumen pulmonar. Asimismo, bronquios y bronquiolos contribuyen en grado importante a la resistencia mencionada. Por lo expuesto, la contracción del músculo de fibra lisa que reviste las vías bronquiales hará que aumente la resistencia de las vías respiratorias, lo cual dificultará la respiración.

Participación del agente tensioactivo en la tensión superficial alveolar

Un factor importante que modifica la retracción de los pulmones es la tensión superficial de la capa de líquido que recubre los alveolos. La magnitud de tal componente, según el nivel de los volúmenes pulmonares, se mide al extraer los pulmones del cuerpo de un animal de experimentación y distenderlos en forma alterna con solución salina y con aire, en tanto se mide la tensión intrapulmonar. La solución salina aminora casi a cero la tensión superficial y por ello la curva de tensión/volumen obtenida con ella mide sólo la elasticidad tisular (fig. 34-12), en tanto que la curva obtenida con el aire mide la elasticidad tisular y la tensión superficial. La diferencia entre las dos curvas es mucho menor cuando los volúmenes pulmonares son menores. Dichas diferencias también son manifiestas en las curvas generadas durante la inflación y la desinflación; la diferencia ha sido llamada **histéresis** y como aspecto notable, no se encuentra presente en las curvas generadas con solución salina. El entorno alveolar y específicamente los factores secretados que ayudan a disminuir la

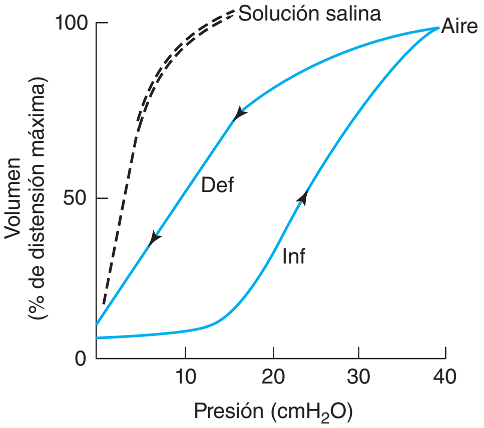


FIGURA 34-12 **Curvas de presión/volumen en los pulmones de un gato después de extraerlos del cuerpo. Solución salina:** pulmones inflados y desinflados con solución salina para disminuir la tensión superficial y así poder medir la elasticidad tisular. **Aire:** los pulmones inflados (Inf) y desinflados (Def) con aire "generan" un índice de la elasticidad hística y la tensión superficial. (Con autorización de Morgan TE: Pulmonary surfactant. N Engl J Med 1971;284:1185.)

tensión superficial y evitan que los alveolos se colapsen, contribuyen a dicho factor (histéresis).

La tensión superficial baja en el caso de que los alveolos sean pequeños depende de la presencia de **agente tensioactivo** en el líquido que los recubre. El agente mencionado es una mezcla de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, *dipalmitoylphosphatidylcholine*), otros lípidos y proteínas. Si la tensión superficial no permanece en límites bajos cuando los alveolos disminuyen de tamaño durante la espiración, se colapsarán con arreglo a la ley de Laplace. En las estructuras esféricas como el alveolo, la tensión de distensión es igual a dos veces la tensión dividida entre el radio ($P = 2T/r$); si T no disminuye conforme aminora el r, la tensión supera la tensión de distensión. El agente tensioactivo también interviene para evitar el edema pulmonar; se ha calculado que si no estuviera presente, la tensión superficial no antagonizada dentro del alveolo generaría una fuerza de 20 mmHg que facilitaría el trasudado de líquido, de la sangre al interior de los alveolos.

La formación de la película de fosfolípido es facilitada en grado sumo por las proteínas en el agente tensioactivo; el material contiene cuatro proteínas peculiares: proteínas tensioactivas (SP)-A, SP-B, SP-C y SP-D. SP-A es una gran glucoproteína que dentro de su estructura tiene un dominio similar a colágeno. Desempeña múltiples funciones que incluyen regulación de la captación retroalimentaria del agente tensioactivo por las células del epitelio alveolar de tipo II que la secretan. SP-B y SP-C son proteínas de menor tamaño y constituyen los miembros proteínicos indispensables de la capa monomolecular del agente tensioactivo. A semejanza de SP-A, SP-D es una glucoproteína. No hay certeza de su función total, pero participa de manera importante en la organización de SP-B y SP-C en la capa de agente tensioactivo. SP-A y SP-D son miembros de la familia de las colectinas, proteínas que intervienen en la inmunidad innata en las vías conductoras y también en los alveolos. En el **Recuadro clínico 34-3** se exponen algunos aspectos clínicos de los agentes tensioactivos.

RECUADRO CLÍNICO 34-3

Agente tensioactivo

El agente tensioactivo es importante en el neonato. El feto realiza movimientos respiratorios en el útero, pero sus pulmones están colapsados hasta que nace. Una vez que nació, el producto hace algunos movimientos inspiratorios potentes y los pulmones se expanden. El agente tensioactivo hace que los pulmones no se colapsen de nuevo. La deficiencia del agente es una causa importante del **síndrome de dificultad respiratoria del infante** (IRDS; *infant respiratory distress syndrome*; conocido también como **enfermedad de las membranas hialinas**), cuadro pulmonar grave que aparece en pequeños que nacieron antes de que sea funcional el agente tensioactivo. La tensión superficial en los pulmones de los neonatos con tales características es grande y en muchas zonas hay colapso de los alveolos (**atelectasia**). Un factor más en IRDS es la retención de líquido en los pulmones. Durante la vida fetal las células epiteliales pulmonares secretan cloruro con el líquido. Al nacer, las células en cuestión cambian y absorben sodio, por medio de los canales epiteliales de dicho ion (ENaC) y se absorbe líquido con el sodio. La inmadurez duradera de ENaC contribuye a las anormalidades en IRDS.

La producción excesiva/la disregulación de las proteínas tensioactivas culmina también en la dificultad respiratoria y es la causa de la proteinosis alveolar pulmonar (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de IRDS por lo común se realiza con agente tensioactivo como forma de reposición. Como dato interesante, la reposición del agente no ha generado buenos resultados en investigaciones clínicas de adultos que tienen la dificultad respiratoria causada por disfunción del agente comentado.

TRABAJO DE LA RESPIRACIÓN

Los músculos respiratorios "trabajan" cuando distienden los tejidos elásticos de la pared del tórax y los pulmones (trabajo elástico; que en promedio es de 65% del trabajo total), para desplazar tejidos inelásticos (resistencia de viscosidad; 7% del total) y desplazar aire por las vías respiratorias (resistencia de vías respiratorias; 28% del total). La tensión multiplicada por el volumen ($g/cm^2 \times cm^3 = g \times cm$) tiene las mismas dimensiones que el trabajo (fuerza × distancia), razón por la cual se puede calcular el trabajo de la respiración a partir de la curva de tensión/volumen que se muestra en la figura 34-10. El trabajo elástico total necesario para la inspiración está representado por el área ABCA. Es importante destacar que la curva de tensión de la relajación del aparato respiratorio total difiere de la que corresponde a los pulmones solos. El trabajo elástico real necesario para incrementar el volumen de los pulmones solos corresponde al área ABDEA. El grado de trabajo elástico necesario para inflar todo el aparato respiratorio es menor que el grado necesario para inflar los dos pulmones, porque parte del trabajo proviene de la energía elástica almacenada en el tórax. La energía elástica perdida por el tórax (área AFGBA) es igual a la que "ganan" los pulmones (área AEDCA).

Las estimaciones del trabajo total de la respiración tranquila varían de 0.3 a 0.8 kg-m/min. Dicha cifra aumenta extraordinariamente durante el ejercicio, pero el "costo" energético de la respiración en personas normales representa menos de 3% del consumo total de energía durante el ejercicio. El trabajo de la respiración aumenta enormemente en enfermedades como el enfisema, el asma y la insuficiencia congestiva cardiaca con disnea y ortopnea. Los músculos respiratorios tienen relaciones de longitud/tensión similares a los de otros músculos de fibra estriada y miocárdica y cuando sufren distensión muy intensa se contraen con menor potencia. También presentan fatiga e ineficacia ("falla de bomba") que culmina en ventilación inadecuada.

DIFERENCIAS EN LA VENTILACIÓN Y FLUJO SANGUÍNEO EN DIFERENTES PARTES DEL PULMÓN

Con el sujeto en posición erecta, la ventilación por unidad de volumen pulmonar es mayor en la base de los pulmones que en su vértice. La explicación de lo anterior es que al inicio de la inspiración, la tensión intrapleural es menos negativa en la base que en el vértice (**fig. 34-13**), y como la diferencia de tensión intrapleural intrapul-

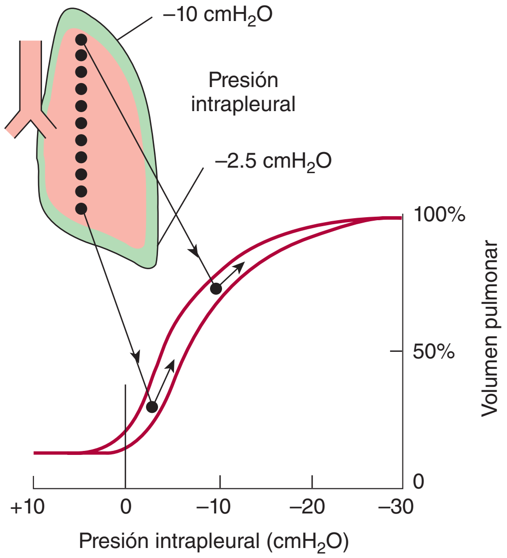


FIGURA 34-13 Presiones intrapleurales en un sujeto erecto y su efecto en la ventilación. Adviértase que ante el hecho de que la presión intrapulmonar sea atmosférica, la presión intrapleural más negativa en el vértice permite que los pulmones queden en una posición más expandida al comienzo de la inspiración. Nuevos incrementos en el volumen por unidad (de incremento) en la presión intrapleural son menores que los que privan en la base, porque el pulmón expandido es más rígido. (Con autorización de West JB: *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*. 5th ed. Blackwell, 1990.)

monar es menor que en el vértice, hay menor expansión del pulmón. Por lo contrario, en el vértice del pulmón se expandirá más, es decir, será mayor el porcentaje del volumen pulmonar máximo. Dada la rigidez del pulmón, el incremento del volumen pulmonar por unidad de incremento de la tensión es menor cuando dicho órgano desde el comienzo está más expandido, y en consecuencia, la ventilación es mayor en la base. El flujo de sangre también es mayor en la base que en el vértice. El cambio relativo del flujo sanguíneo del vértice a la base es mayor que el cambio relativo en la ventilación, de tal forma que la razón ventilación/riego es menor en la base y mayor en el vértice.

Las diferencias de ventilación y de riego, del vértice a la base del pulmón han sido atribuidas comúnmente a la fuerza de gravedad: tienden a desaparecer en el decúbito dorsal y el peso del pulmón, según cabría esperar, genera tensión en la base, en la posición erecta. Sin embargo, se ha observado que las desigualdades de la ventilación y del flujo sanguíneo en los seres humanos persiste en grado extraordinario en el estado ingrávido (es decir, que no está sometido a la fuerza de gravedad) espacial. Por tal razón, es posible que también intervengan otros factores en la génesis de las desigualdades.

ESPACIO MUERTO Y VENTILACIÓN DESIGUAL

El intercambio gaseoso en el aparato respiratorio acontece sólo en los segmentos terminales de las vías respiratorias, razón por la cual el gas que ocupa el resto de dicho aparato no está disponible para intercambio gaseoso con la sangre de los capilares pulmonares. En circunstancias normales, el volumen (en ml) de este **espacio muerto anatómico** es casi igual al peso corporal en libras. Como ejemplo, en

CUADRO 34-1 Efecto de las variaciones en la frecuencia y profundidad respiratorias, en la ventilación alveolar

Frecuencia respiratoria	30/min	10/min
Volumen ventilatorio	200 ml	600 ml
Volumen por minuto	6 L	6 L
Ventilación alveolar	(200 – 150) × 30 = 1 500 ml	(600 – 150) × 10 = 4 500 ml

un varón que pesa 150 libras (68 kg), solamente los primeros 350 ml de los 500 ml inspirados con cada respiración en el reposo se mezclará con el aire en los alveolos. Por lo contrario, con cada espiración, los primeros 150 ml espirados son gas que ocupó el espacio muerto y sólo los últimos 350 ml serán gas de los alveolos. En consecuencia, la **ventilación alveolar**, es decir, la cantidad de aire que llega por minuto a los alveolos, es menor que el RMV. Es importante destacar que dado el espacio muerto, la respiración superficial y rápida produce mucha menor ventilación alveolar que la respiración lenta y profunda con el mismo RMV (cuadro 34-1).

Es importante diferenciar entre el **espacio muerto anatómico** (volumen del aparato respiratorio que excluye a los alveolos) y el **espacio muerto total** (**fisiológico**) (volumen de gas que no se equilibra con la sangre es decir, ventilación desperdiciada). En sujetos sanos, los dos espacios muertos son idénticos y es posible calcularlos con arreglo al peso corporal. Sin embargo, en estados patológicos, no ocurrirá intercambio entre el gas en alguno de los alveolos y la sangre, y algunos de ellos pueden estar ventilados en exceso. El volumen de gas en alveolos que no reciben sangre y cualquier volumen de aire en los alveolos que rebase al necesario para arterializar la sangre en los capilares alveolares, es parte del volumen gaseoso del espacio muerto (sin equilibrio). El espacio muerto anatómico se mide por el análisis de las curvas de N_2 de una sola respiración (fig. 34-14). Desde la zona media de la inspiración la persona respira con la mayor profundidad posible O_2 puro para después expulsarlo de manera uniforme en tanto se mide continuamente el contenido de N_2 del gas expulsado. El gas inicial expulsado (fase I) es el que llenó el espacio muerto y que en consecuencia no contiene N_2; después de ello le sigue una mezcla de gas del espacio muerto y gas alveolar

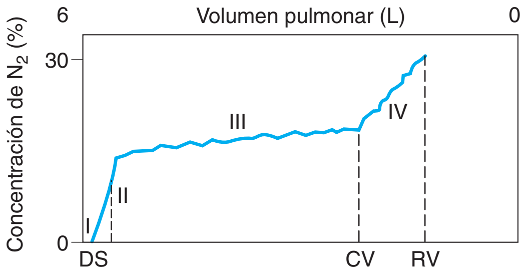


FIGURA 34-14 Curva de N_2 de una sola respiración. Desde la etapa media de la inspiración el sujeto respira profundamente O_2 puro pero lo espira de manera constante. Se muestran los cambios en la concentración de N_2 del gas expulsado durante la espiración, y las fases de la curva se marcan con numerales romanos. Como aspecto notable, la región I representa el espacio muerto (DS); I y II son una mezcla de DS y gas alveolar; la transición de III-IV es el volumen de cierre (CV) y el final de IV es el volumen residual (RV).

(fase II) y después por gas alveolar (fase III). El volumen del espacio muerto es el volumen del gas espirado desde la inspiración máxima, hasta la zona media de la fase II.

La fase III de la curva de N_2 de una sola respiración termina en el **volumen de cierre** (**CV**, *closing volume*), y es seguido por la fase IV durante la cual aumenta el contenido de N_2 del gas espirado. CV es el volumen pulmonar por arriba de RV, en el cual las vías respiratorias en las zonas más bajas (declive) de los pulmones comienzan a obturarse porque hay en ellas una menor tensión transmural. El gas en la zona superior de los pulmones tiene mayor cantidad de N_2 que el que está en las zonas inferiores en declive, porque los alveolos en las zonas altas están más distendidos desde el inicio de la inspiración de O_2, y en consecuencia, el N_2 en ellos está menos diluido con O_2. También es importante destacar que en casi todas las personas normales, la fase III tiene (gráficamente) una oblicuidad levemente positiva incluso antes de alcanzar la fase IV, y ello denota que incluso durante la fase III hay aumento gradual de la proporción de gas espirado que proviene de las zonas superiores en que abunda relativamente N_2, en los pulmones.

El espacio muerto total se calcula a partir de la PCO_2 del aire espirado, de la PCO_2 de la sangre arterial y TV. El volumen ventilatorio (V_T) multiplicado por PCO_2 del aire espirado (P_ECO_2) es igual a PCO_2 arterial ($PaCO_2$) multiplicado por la diferencia entre TV y el espacio muerto (V_D) al que se agrega PCO_2 del aire inspirado (P_ICO_2) multiplicado por V_D (**ecuación de Bohr**):

$$P_ECO_2 \times V_T = PaCO_2 \times (V_T - V_D) + P_ICO_2 \times V_D$$

El término $P_ICO_2 \times V_D$ es tan pequeño que se le puede descartar, y resolver la ecuación en lo que toca a V_D, en la cual $V_D = V_T - (P_ECO_2 \times V_T)/(PaCO_2)$.

Por ejemplo, si $P_ECO_2 = 28$ mmHg; $PaCO_2 = 40$ mmHg y $V_T = 500$ ml; en consecuencia, $V_D = 150$ ml.

La ecuación también puede utilizarse para medir el espacio muerto anatómico si uno reemplaza la $PaCO_2$ por PCO_2 alveolar (P_ACO_2), que es PCO_2 de los últimos 10 ml de gas espirado. PCO_2 es un promedio de gas de los diferentes alveolos en proporción a su ventilación, independientemente de si recibieron sangre de la circulación; lo anterior es diferente de lo que ocurre con la $PaCO_2$, que es el gas equilibrado solamente con alveolos "que recibieron sangre" ("perfundidos") y en consecuencia en sujetos con alveolos con deficiencia de riego, es mayor que PCO_2.

INTERCAMBIO DE GASES EN LOS PULMONES

PRESIONES PARCIALES

A diferencia de los líquidos, los gases se expanden para llenar el volumen que les corresponde y el volumen ocupado por un número preciso de moléculas de gas a una temperatura y presión particular (idealmente) es el mismo, independientemente de la composición del gas. El término **presiones parciales** se utiliza a menudo para describir a los gases de la respiración. La presión de un gas es proporcional a su temperatura y al número de moles que ocupan un volumen particular **(cuadro 34-2)**. La presión que ejerce por cualquier gas solo en una mezcla de gases (su presión parcial) es igual a la presión total multiplicada por la fracción de la cantidad total de gas que representa.

CUADRO 34-2 Propiedades de los gases

$$P = \frac{nRT}{V}$$ (tomado de la ecuación de estado de gas ideal)

La presión de un gas es proporcional a su temperatura y al número de moles por volumen; P, presión; n, número de moles; R, constante gaseosa; T, temperatura absoluta; V, volumen.

La composición del aire seco es de 20.98% de O_2; 0.04% de CO_2, 78.06% de N_2 y 0.92% de otros constituyentes inertes como el argón y el helio. La presión barométrica (PB) a nivel del mar es de 760 mmHg (1 atmósfera). En consecuencia, la presión parcial (indicada por el símbolo P) de O_2 en el aire seco es de 0.21 × 760 o 160 mmHg a nivel del mar. PN_2 y de los otros gases inertes es de 0.79 × 760, o 600 mmHg, y PCO_2 es de 0.0004 × 760 o 0.3 mmHg. El vapor de agua en el aire en casi todos los climas hace que disminuyan dichos porcentajes y en consecuencia, también las presiones parciales, en grado mínimo. El aire equilibrado con agua está saturado con vapor de agua y el aire inspirado está saturado para el momento en que llega a los pulmones. La PH_2O a temperatura corporal (37°C), es de 47 mmHg. En consecuencia, las presiones parciales a nivel del mar de los demás gases en el aire que llega a los pulmones son PO_2, 150 mmHg; PCO_2, 0.3 mmHg y PN_2 (incluidos los demás gases inertes), de 563 mmHg.

El gas difunde de áreas de alta presión a otras de presión baja y la velocidad de difusión depende del gradiente de concentración y de la naturaleza de la barrera entre las dos áreas. Cuando una mezcla de gases se pone en contacto con un líquido y se permite que se equilibre con él, cada gas de la mezcla se disuelve en el líquido en una magnitud que depende de su presión parcial y su solubilidad en él. La presión parcial de un gas en un líquido es aquella que, con la fase gaseosa en equilibrio con el líquido, produciría la concentración de moléculas gaseosas que aparecen en el líquido.

MUESTREO DE AIRE ALVEOLAR

En teoría, en un varón sano de 70 kg, todo el gas espirado proviene de los alveolos (**aire alveolar**), con excepción de 150 ml (que corresponden al espacio muerto), pero se produce una mezcla entre el gas del espacio muerto y el que corresponde al aire alveolar (fig. 34-14). Una fracción ulterior del gas espirado, en consecuencia, es la fracción que se usa para análisis. Por empleo de aparatos modernos con una válvula automática adecuada es posible reunir los últimos 10 ml espirados durante la respiración tranquila. La composición del gas alveolar se compara con la del gas inspirado y espirado, en la **figura 34-15**.

La P_AO_2 se puede calcular con el empleo de la **ecuación de gas alveolar**:

$$P_AO_2 = P_IO_2 - P_ACO_2\left(F_IO_2 + \frac{1 - F_IO_2}{R}\right)$$

en la que F_IO_2 es la fracción de moléculas de O_2 en el gas seco; P_IO_2 es PO_2 inspirado y R es la velocidad de intercambio respiratorio; es decir el flujo de moléculas de CO_2 a través de la membrana alveolar, por minuto, dividido entre el flujo de moléculas de O_2 a través de la membrana, por minuto.

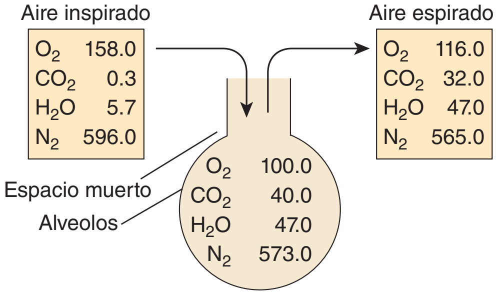


FIGURA 34-15 **Presiones parciales de gases (mmHg) en diversas zonas del aparato respiratorio.** Se incluyen las típicas presiones parciales correspondientes al aire inspirado, al aire alveolar y al aire espirado. Consúltese el texto en busca de detalles.

COMPOSICIÓN DEL AIRE ALVEOLAR

El oxígeno se difunde continuamente desde el gas en los alveolos y pasa a la corriente sanguínea, y el fenómeno contrario ocurre con CO_2 que se difunde ininterrumpidamente al interior de los alveolos, desde la sangre. En el estado de equilibrio dinámico el aire inspirado se mezcla con el gas alveolar y reemplaza al O_2 que penetró en la sangre y diluye a CO_2 que se incorporó a los alveolos. Parte de la mezcla es gas espirado. El contenido de O_2 del gas alveolar disminuye y su contenido de CO_2 aumenta hasta la siguiente inspiración. El volumen de gas en los alveolos aproximadamente es de 2 litros al final de la espiración (FRC), y por ello cada aumento de 350 ml de aire inspirado y espirado ejerce un efecto relativamente pequeño en PO_2 y PCO_2. Por ello, la composición del gas alveolar permanece en nivel extraordinariamente constante, no sólo en el reposo sino también en otras situaciones diversas.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LA MEMBRANA ALVEOLOCAPILAR

Los gases se difunden desde los alveolos hasta la sangre de los capilares pulmonares y en sentido contrario a través de la fina membrana alveolocapilar compuesta de epitelio pulmonar, el endotelio capilar y sus membranas basales "fusionadas" (fig. 34-3). El hecho de que las sustancias en cuestión que pasan de los alveolos a la sangre capilar alcancen equilibrio en 0.75 segundos, que es el tiempo que tarda la sangre en atravesar los capilares pulmonares en el reposo, dependerá de su reacción con las sustancias presentes en la sangre. De este modo, por ejemplo, el óxido nitroso, gas anestésico (N_2O), no reacciona y alcanza equilibrio aproximadamente en 0.1 segundo (fig. 34-16). En la situación mencionada, la cantidad de N_2O captado no está limitada por la difusión sino por la cantidad de sangre que fluye a través de los capilares pulmonares, es decir, está **limitada por el flujo**. Por otra parte, el monóxido de carbono (CO) es captado por la hemoglobina en los eritrocitos a una velocidad tan alta que la presión parcial de CO en los capilares queda en nivel muy bajo y no se logra el equilibrio en los 0.75 segundos que la sangre está en los capilares pulmonares. En consecuencia, la transferencia de CO no está limitada por el riego sanguíneo en el reposo, sino que está **limitada por la difusión**. El O_2 queda en un punto intermedio entre N_2O y CO; es captado por la hemoglobina pero con mucha menor avidez que el CO, y llega a un equilibrio con la sangre capilar aproximadamente en 0.3 segundos; de este modo, su captación está **limitada por el riego sanguíneo**.

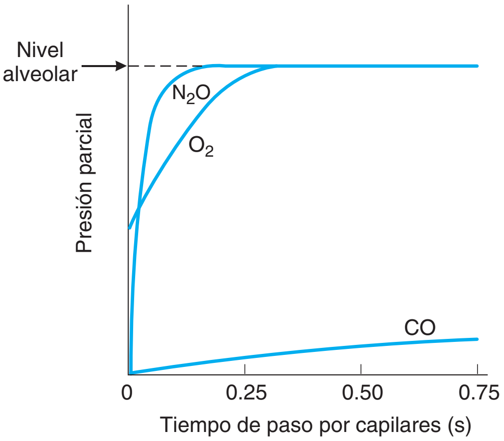


FIGURA 34-16 **Captación de varias sustancias durante el lapso de 0.75 segundos en que están en tránsito por un capilar pulmonar.** N_2O no se fija a la sangre, de tal forma que su presión parcial en ella aumenta rápidamente hasta su presión parcial dentro del alveolo. Por lo contrario, CO es captado ávidamente por los eritrocitos de modo que su presión parcial alcanza sólo una fracción de su presión parcial dentro de los alveolos. O_2 ocupa un sitio intermedio entre los dos compuestos anteriores.

La **capacidad de difusión** del pulmón en lo que toca a un gas particular, es directamente proporcional al área de superficie de la membrana alveolocapilar e inversamente proporcional a su espesor. La capacidad de difusión de CO (DLCO) se mide en la forma de razón de capacidad de difusión porque su captación está limitada por la difusión. La DLCO es proporcional a la cantidad de CO que penetra en la sangre (VCO) dividido entre la presión parcial de CO en los alveolos, lo que se resta de la presión parcial de CO en la sangre que llega a los capilares pulmonares. Salvo en los fumadores inveterados (arraigados o crónicos) este último término se acerca a cero de tal forma que puede ser descartado y la ecuación se torna del siguiente modo:

$$\mathrm{D_{L}CO} = \frac{\dot{\mathrm{V}}\mathrm{CO}}{\mathrm{P_{A}CO}}$$

La cifra normal de DLCO en el reposo es de 25 ml/min/mmHg, aproximadamente. Aumenta incluso tres veces durante el ejercicio por la dilatación capilar y el incremento en el número de capilares activos. PO_2 del aire alveolar normalmente es de 100 mmHg y PO_2 de la sangre que penetra en los capilares pulmonares es de 40 mmHg. La capacidad de difusión de O_2, a semejanza de la de CO en el reposo, es de 25 ml/min/mmHg, aproximadamente y PO_2 de sangre aumenta a 97 mmHg, cifra que está por debajo de la de PO_2 alveolar.

La PCO_2 de la sangre venosa es de 46 mmHg, en tanto que la del aire alveolar es de 40 mmHg y CO_2 difunde desde la sangre a los alveolos, siguiendo este gradiente. La PCO_2 de la sangre que sale de los pulmones es de 40 mmHg. El CO_2 pasa a través de todas las membranas biológicas, en forma fácil y la capacidad de difusión del pulmón en lo que se refiere a CO_2, es mucho mayor que la capacidad que corresponde al O_2. Por la razón anterior, rara vez la retención de CO_2 constituye un problema en sujetos con fibrosis alveolar, incluso si es intensa la disminución de la capacidad de difusión de O_2.

CIRCULACIÓN PULMONAR

VASOS PULMONARES

El lecho vascular pulmonar se asemeja al sistémico, salvo que el espesor de las paredes de la arteria pulmonar y sus grandes ramas es de 30%, en promedio, del de la aorta, y los vasos arteriales finos como las arteriolas sistémicas son tubos endoteliales que tienen muy poco músculo en su pared. La pared de los vasos poscapilares también contiene moderadamente músculo liso. Los capilares pulmonares son gruesos y generan múltiples anastomosis de tal forma que cada alveolo queda en medio de una "canastilla" de capilares.

PRESIÓN, VOLUMEN Y FLUJO

Con dos excepciones cuantitativamente menores, la sangre expulsada del ventrículo izquierdo retorna a la aurícula derecha y se expulsa por el ventrículo de ese mismo lado, de tal forma que los vasos pulmonares tienen la peculiaridad de que "acomodan" flujo sanguíneo que prácticamente es igual al de los demás órganos del cuerpo. Una de las excepciones sería parte del flujo bronquial. Se identifican anastomosis entre los capilares bronquiales y capilares y venas pulmonares, y a pesar de que parte de la sangre bronquial llega a las venas bronquiales, una parte penetra en capilares y venas pulmonares esquivando el ventrículo derecho. La otra excepción sería la sangre que fluye desde las arterias coronarias a las dos cámaras de la mitad izquierda del corazón. Dado el pequeño **cortocircuito** fisiológico creado por las dos excepciones, la sangre en las arterias de la circulación general o sistémica tiene PO_2 2 mmHg menor que el de la sangre equilibrada con aire alveolar, y la saturación de hemoglobina es 0.5% menor.

En la figura 34-6C se incluye la presión en las diversas zonas de la porción pulmonar de la circulación pulmonar. El gradiente de presión en el aparato pulmonar es de 7 mmHg, en promedio, en comparación con el de 90 mmHg, aproximadamente, en la circulación general. La presión capilar pulmonar es de 10 mmHg, aproximados, en tanto que la presión oncótica es de 25 mmHg, de tal forma que el gradiente de presión dirigido hacia adentro, de 15 mmHg, aproximadamente, conserva los alveolos sin que tengan una capa delgada de líquido. Cuando la presión capilar pulmonar excede de 25 mmHg surgirá congestión y edema pulmonar.

El volumen de sangre en los vasos pulmonares en cualquier momento es aproximadamente de 1 litro, y de él menos de 100 ml está en los capilares. La velocidad media de la sangre en la base de la arteria pulmonar es la misma que la observada en la aorta (en promedio, 40 cm/s). Disminuye en forma rápida y después aumenta un poco de nuevo, en las venas pulmonares de mayor calibre. Un eritrocito necesita casi 0.75 s para "atravesar" los capilares pulmonares en el reposo y 0.3 s o menos durante el ejercicio.

EFECTO DE LA FUERZA DE GRAVEDAD

La fuerza de gravedad ejerce un efecto relativamente importante en la circulación pulmonar. En el sujeto erecto las zonas superiores de los pulmones están por arriba del nivel del corazón, y las bases pulmonares están al mismo nivel o por debajo del mismo. En consecuencia, en las zonas superiores mencionadas, es menor el flujo sanguíneo, son mayores los alveolos y la ventilación es menor de la que existe en la base (fig. 34-17). La presión en los capilares en el vértice de los pulmones se acerca a la atmosférica, en los alveolos. La presión de arteria pulmonar normalmente basta para conservar el riego pero si disminuye o aumenta la presión alveolar algunos de los capilares se colapsan. En estas circunstancias, en los alveolos afectados no se produce intercambio alguno de gases y terminan por ser parte del espacio muerto fisiológico.

En las zonas medias de los pulmones la presión de arteria pulmonar y capilares rebasa la presión alveolar, pero la presión en las venillas pulmonares puede ser menor que la alveolar durante la espiración normal, de modo que se colapsan. En las circunstancias anteriores, el flujo sanguíneo depende de la diferencia de tensiones arteria pulmonar-alveolos y no de la diferencia de arteria/vena pulmonares. Más allá de la zona de constricción la sangre "cae" en las venas pulmonares que son distensibles y reciben cualquier cantidad de sangre que la constricción les permite obtener; a esto se le denomina **efecto de cascada**. Obviamente, disminuye la compresión de los vasos producida por la presión alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta conforme lo hace la presión arterial hacia la base del pulmón. En las zonas inferiores de los pulmones la presión alveolar es menor que la que priva en todas las partes de la circulación pulmonar, y el flujo sanguíneo depende de la diferencia tensional arterial/venosa. En el Recuadro clínico 34-4 se señalan ejemplos de enfermedades que afectan la circulación pulmonar.

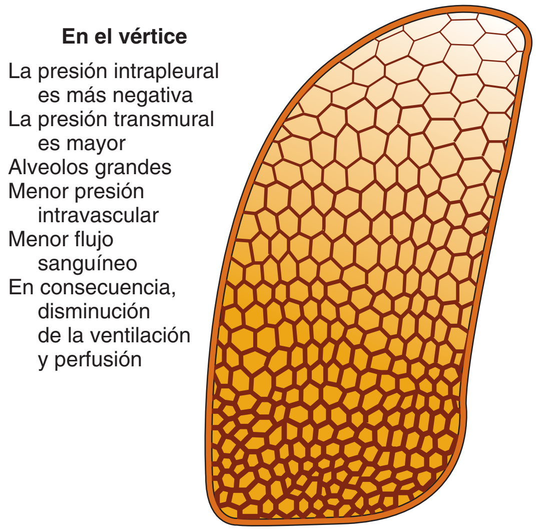

En el vértice
La presión intrapleural es más negativa
La presión transmural es mayor
Alveolos grandes
Menor presión intravascular
Menor flujo sanguíneo
En consecuencia, disminución de la ventilación y perfusión

FIGURA 34-17 Esquema de diferencias normales en la ventilación y perfusión pulmonar en un sujeto erecto. Las zonas demarcadas representan los cambios en el tamaño de alveolos (no su tamaño real). Adviértase el cambio gradual en el tamaño de los alveolos desde el vértice hasta la base. Se señalan las diferencias características de los alveolos en el vértice del pulmón. (Con autorización de Levitzky MG: *Pulmonary Physiology*, 6th ed. McGraw-Hill, 2003.)

RAZÓN VENTILACIÓN/PERFUSIÓN

La razón ventilación/perfusión pulmonar en lo que toca al pulmón en su totalidad en reposo es de casi 0.8 (ventilación, 4.2 L/min dividido entre 5.5 L/min, del flujo sanguíneo [perfusión]). Sin embargo, en dicha **razón ventilación/perfusión** existen diferencias relativamente importantes en varias zonas del pulmón normal como consecuencia del efecto de la fuerza de gravedad, y en las enfermedades

RECUADRO CLÍNICO 34-4

Enfermedades que afectan la circulación pulmonar

Hipertensión de la pulmonar

La hipertensión idiopática sostenida de la pulmonar puede aparecer en cualquier edad. A semejanza de la hipertensión arterial sistémica, es un síndrome con múltiples causas. Sin embargo, los orígenes son distintos de los que inducen la hipertensión sistémica; comprenden hipoxia, inhalación de cocaína, administración de dexfenfluramina y de fármacos anorexígenos repetidos que aumentan la serotonina extracelular y también el lupus eritematoso sistémico. Algunos casos son de índole familiar y al parecer dependen de mutaciones que incrementan la sensibilidad de los vasos pulmonares a factores de crecimiento u originan deformaciones en el árbol vascular pulmonar.

Todas las entidades patológicas mencionadas hacen que aumente la resistencia vascular pulmonar. Si no se emprende tratamiento apropiado, la poscarga mayor de ventrículo derecho al final originará insuficiencia de la mitad derecha del corazón y muerte. La administración de vasodilatadores como la prostaciclina y sus análogos es eficaz. Hasta fecha reciente se les administraba por goteo endovenoso continuo, pero se dispone de preparados en aerosol que al parecer son eficaces.

frecuentemente hay cambios locales en esta razón. Si disminuye la ventilación que llega al alveolo, en relación con el riego que recibe, PO_2 en el alveolo disminuye porque a él llega una cantidad menor de O_2 y PCO_2 aumenta porque se expulsa una menor cantidad de CO_2. Por lo contrario, si disminuye el riego en relación con la ventilación, aminorará PCO_2, porque llega una menor cantidad de CO_2 y aumenta PO_2 porque a la sangre llega una menor cantidad de oxígeno. Los efectos anteriores se resumen en la **figura 34-18**.

Como se destacó, la ventilación y la perfusión en el sujeto erecto disminuyen en forma lineal desde la base hasta el vértice de los pulmones. Sin embargo, la razón ventilación/perfusión es grande en las zonas superiores de tales órganos. Cuando es generalizada la desigualdad de la ventilación y el riego en los pulmones puede ocasionar retención de CO_2 y aminorar PO_2 arterial sistémica.

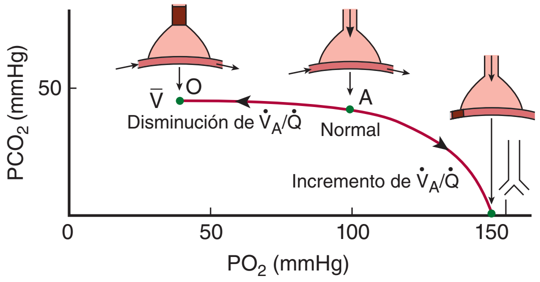


FIGURA 34-18 Efectos de la disminución o el incremento de la razón ventilación/perfusión ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) en PCO_2 y PO_2 en un alveolo. Los esquemas por arriba de la curva representan el alveolo y un capilar pulmonar, y las zonas en rojo oscuro indican los sitios de bloqueo. Con la obstrucción completa del conducto que llega al alveolo, PCO_2 y PO_2 se acercan a las cifras propias de la sangre venosa mixta ($\bar{V}$). Con el bloqueo total del riego, PCO_2 y PO_2 se acercan a los valores que privan en el aire inspirado. (Con autorización de West JB: *Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange*, 5th ed. Blackwell, 1990.)

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

No hay certeza de si las venas y las arterias pulmonares son reguladas en forma separada, a pesar de que la constricción de las venas incrementa la presión capilar pulmonar y la constricción de las arterias aumenta la carga en la mitad derecha del corazón.

El flujo sanguíneo pulmonar es modificado por factores activos y pasivos. Los vasos pulmonares cuentan con una abundante inervación de fibras del sistema autónomo y la estimulación de los ganglios simpáticos cervicales disminuye incluso 30% del flujo sanguíneo pulmonar. Los vasos también reaccionan a agentes humorales circu-

CUADRO 34-3 Receptores que afectan el músculo liso en arterias y venas pulmonares

Receptor	Subtipo	Respuesta	Dependencia del endotelio
Sistema nervioso autónomo			
Adrenérgico	α_1	Contracción	No
	α_2	Relajación	Sí
	β_2	Relajación	Sí
Muscarínico	M_3	Relajación	Sí
Purinérgico	P_{2x}	Contracción	No
	P_{2y}	Relajación	Sí
Taquicinina	NK_1	Relajación	Sí
	NK_2	Contracción	No
VIP	?	Relajación	?
CGRP	?	Relajación	No
Humoral			
Adenosina	A_1	Contracción	No
	A_2	Relajación	No
Angiotensina II	AT_1	Contracción	No
ANP	ANP_A	Relajación	No
	ANP_B	Relajación	No
Bradicinina	B_1?	Relajación	Sí
	B_2	Relajación	Sí
Endotelina	ET_A	Contracción	No
	ET_B	Relajación	Sí
Histamina	H_1	Relajación	Sí
	H_2	Relajación	No
5-HT	5-HT_1	Contracción	No
	$5\text{-HT}_1\text{C}$	Relajación	Sí
Tromboxano	TP	Contracción	No
Vasopresina	V_1	Relajación	Sí

Con autorización de Barnes PJ, Lin SF: Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacol Rev 1995;47-88.

lantes. En el cuadro 34-3 se resumen algunos de los receptores que intervienen en tal fenómeno y su efecto en el músculo liso de pulmones. Muchas de las respuestas dilatadoras dependen del endotelio y probablemente se producen por la liberación del óxido nítrico (NO).

Algunos efectos pasivos como el gasto cardiaco y las fuerzas gravitacionales ejercen efectos notables en el flujo sanguíneo pulmonar. Los cambios locales en O_2 generan ajustes de riego/ventilación en ese sitio. Con el ejercicio, aumenta el gasto cardiaco y también la presión de arteria pulmonar. Se desplazan más eritrocitos por los pulmones, sin disminución alguna en la saturación de O_2 de la hemoglobina en ellos, y en consecuencia, aumenta la cantidad total de O_2 que llega a la circulación sistémica. Los capilares se dilatan y los que antes recibían menor cantidad de sangre son "sometidos" para transportar sangre. El efecto neto es un incremento extraordinario en el flujo sanguíneo pulmonar con escasas alteraciones (si las hay), en los estímulos del sistema autónomo que llegan a los vasos pulmonares.

En caso de obstrucción de un bronquio o bronquiolo surge hipoxia en los alveolos subventilados, más allá del punto de obstrucción. La deficiencia de O_2 al parecer actúa de manera directa en el músculo liso de vasos en el área, para producir su constricción, y desviación de sangre, al alejarla del área hipóxica. La acumulación de CO_2 hace que disminuya pH en el área y tal fenómeno también origina vasoconstricción en los pulmones, a diferencia de la vasodilatación que produce tal fenómeno en otros tejidos. Por lo contrario, la disminución del flujo sanguíneo a una zona del pulmón disminuye PCO_2 alveolar en esa área, lo cual origina constricción de los bronquios que a ella llegan, de modo que la ventilación se aleja del área con poca perfusión. La hipoxia sistémica también ocasiona la constricción de arteriolas pulmonares con incremento resultante en la presión de arteria pulmonar.

CUADRO 34-4 **Sustancias biológicamente activas metabolizadas por los pulmones**

Sintetizadas y usadas en los pulmones
Agente tensioactivo
Sintetizadas o almacenadas y liberadas en la sangre
Prostaglandinas Histamina Calicreína
Extraídas parcialmente de la sangre
Prostaglandinas Bradicinina Nucleótidos de adenina Serotonina Noadrenalina Acetilcolina
Activadas en los pulmones
Angiotensina I → angiotensina II

FUNCIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS DE LOS PULMONES

Los pulmones, además de sus funciones en el intercambio gaseoso, desempeñan diversas funciones metabólicas. Sintetizan el agente tensioactivo para consumo local, como se comentó antes. Contienen un sistema fibrinolítico que causa lisis de coágulos en los vasos pulmonares. Liberan sustancias diversas que se incorporan a la sangre arterial general **(cuadro 34-4)**, y eliminan otras sustancias de la sangre venosa sistémica que a ellos llegan por la arteria pulmonar. Las prostaglandinas son eliminadas de la circulación, pero también son sintetizadas en los pulmones y liberadas en la sangre cuando se distiende el tejido pulmonar.

Los pulmones intervienen en forma importante en la activación de la angiotensina. La angiotensina I, decapéptido fisiológicamente inactivo, es transformada en la angiotensina II, un octapéptido estimulante de aldosterona y con función presora, en la circulación pulmonar. La reacción anterior también se genera en otros tejidos, pero es particularmente intensa en los pulmones. En la superficie de las células endoteliales de los capilares pulmonares se sitúan grandes cantidades de la enzima convertidora de angiotensina encargada de tal activación. Esta enzima también inactiva la bradicinina. El tiempo de circulación por los capilares pulmonares es menor de un segundo, a pesar de que 70% de la angiotensina I que llega a los pulmones es transformada en angiotensina II en un solo paso por los capilares. En la superficie de las células endoteliales de los pulmones se han identificado otras cuatro peptidasas, aunque no hay certeza de su actividad fisiológica plena.

La eliminación de la serotonina y la noradrenalina aminora la cantidad de dichas sustancias vasoactivas que llegan a la circulación general. Sin embargo, otras hormonas vasoactivas pasan por los pulmones sin ser metabolizadas; incluyen adrenalina, dopamina, oxitocina, vasopresina y angiotensina II. Además, células neuroendocrinas de los pulmones secretan aminas y polipéptidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El aire penetra en el aparato respiratorio en la zona superior del mismo, sigue por la zona conductora y pasa al segmento respiratorio donde termina en los alveolos. El área transversal de las vías mencionadas aumenta poco a través de la zona de conducción para aumentar de modo rápido al pasar de la zona de conducción a la zona respiratoria.
- El mecanismo mucocilar ascendente en la porción de conducción de las vías respiratorias permite eliminar partículas de la tercera zona (respiratoria).
- Se cuenta con cuantificaciones importantes del volumen pulmonar como son: volumen ventilatorio (o al final de la espiración); volumen inspiratorio; volumen de reserva espiratoria; capacidad vital forzada (FVC); volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1); volumen espiratorio por minuto y ventilación voluntaria máxima.
- La "presión de impulsión" neta para el desplazamiento de aire al interior de los pulmones comprende la fuerza de la contracción muscular, la retracción o distensibilidad pulmonar $(\Delta P/(\Delta V)$ y la resistencia de vías respiratorias $(\Delta P/(\Delta \dot{V})$.
- El agente tensioactivo disminuye la tensión superficial en los alveolos y evita que se desinflen.
- No todo el aire que penetra en las vías respiratorias es sometido a intercambio gaseoso. Las regiones en que no se produce

intercambio de gases reciben el nombre de "espacio muerto". La porción conductora representa el espacio muerto anatómico. Dicho espacio puede aumentar en reacción a enfermedades que entorpecen el intercambio aéreo en la zona respiratoria o tercera (espacio muerto fisiológico).

- El gradiente de presión en la circulación pulmonar es mucho menor que el que priva en la circulación general o sistémica.
- Se conocen diversas sustancias biológicamente activadas que los pulmones metabolizan; incluyen aquellas sintetizadas y que actúan en el pulmón (como el agente tensioactivo); las que son liberadas o extraídas de la sangre (como las prostaglandinas) y otras más que son activadas a su paso por los pulmones (como la angiotensina II).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En la punta del monte Everest en que la presión barométrica se acerca a 250 mmHg, la presión arterial de O_2 en mmHg se acerca a
   A) 0.1.
   B) 0.5.
   C) 5.
   D) 50.
   E) 100.
2. La capacidad vital forzada es
   A) la cantidad de aire que normalmente entra o sale del pulmón con cada respiración.
   B) la cantidad de aire que entra al pulmón, pero que no participa en el intercambio gaseoso.
   C) la cantidad de aire espirado después del esfuerzo espiratorio máximo.
   D) la máxima cantidad de gas que puede penetrar o ser expulsado de los pulmones en un minuto.
3. El volumen final de espiración o ventilatorio es
   A) la cantidad de aire que normalmente entra o sale del pulmón con cada respiración.
   B) la cantidad de aire que entra al pulmón, pero que no participa en el intercambio gaseoso.
   C) la cantidad de aire espirado después del esfuerzo espiratorio máximo.
   D) la cantidad de gas que puede penetrar o ser expulsado de los pulmones en un minuto.
4. De los siguientes planteamientos: ¿cuál es el que ocasiona el movimiento de O_2 de los alveolos a la sangre en los capilares pulmonares?
   A) Transporte activo.
   B) Filtración.
   C) Transporte activo secundario.
   D) Difusión facilitada.
   E) Difusión pasiva.
5. La resistencia de las vías respiratorias
   A) aumenta si son extirpados los pulmones y se les infla con solución salina.
   B) no afecta el trabajo de la respiración.
   C) aumenta en sujetos parapléjicos.
   D) aumenta con la contracción del músculo liso de bronquios.
   E) comprende 80% del trabajo de la respiración.
6. El agente tensoactivo que reviste los alveolos
   A) evita que ellos se colapsen.
   B) es producido por las células alveolares de tipo I y secretado al interior del alveolo.
   C) aumenta en los pulmones de fumadores empedernidos.
   D) es un complejo glucolípido.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations,* 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, et al (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,* 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Prisk GK, Paiva M, West JB (editors): *Gravity and the Lung: Lessons from Micrography.* Marcel Dekker, 2001.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology,* 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat Rev Immunol 2005;5:58.

CAPÍTULO

35

Transporte de gas y pH

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la forma en que el oxígeno (O_2) fluye "cuesta abajo" desde los pulmones a los tejidos y el dióxido de carbono (CO_2) fluye "cuesta abajo" de los tejidos a los pulmones.
- Conocer los factores importantes que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la importancia fisiológica de cada uno.
- Comprender las reacciones que aumentan la cantidad de dióxido de carbono en la sangre y trazar la curva de disociación de dióxido de carbono para sangre arterial y venosa.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como esbozar los mecanismos compensadores respiratorios y renales en respuesta a la alcalosis y la acidosis.
- Definir la hipoxia y describir sus principales modalidades.
- Describir los efectos de la hipercapnia y la hipocapnia, presentar ejemplos de los trastornos que las causan.

INTRODUCCIÓN

Los gradientes de presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, trazados en una gráfica se hallan en la **figura 35-1**, lo cual enfatiza que éstos constituyen la clave para el desplazamiento de gas y que el oxígeno fluye "cuesta abajo" desde el aire por los alveolos y a la sangre en los tejidos, mientras que el dióxido de carbono "fluye cuesta abajo" de los tejidos a los alveolos. Sin embargo, la cantidad de estos dos gases transportados hacia y desde los tejidos sería insuficiente si no fuera que 99% del oxígeno disuelto en la sangre se combina con la proteína transportadora de oxígeno hemoglobina y que cerca de 94.5% del dióxido de carbono que se disuelve entra en una serie de reacciones químicas reversibles que lo convierten en otros compuestos. Por tanto, la presencia de hemoglobina aumenta 70 veces la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y las reacciones del dióxido de carbono incrementan el contenido sanguíneo de este gas 17 veces. En este capítulo, se describen los detalles fisiológicos que explican el desplazamiento de oxígeno y dióxido de carbono en varias situaciones.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

APORTE DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS

El aporte de oxígeno o por definición, el volumen de dicho gas aportado por minuto al lecho vascular general, es el producto del gasto cardiaco y la concentración de oxígeno en la sangre arterial. La capacidad de distribuir oxígeno a todo el organismo depende de los aparatos respiratorio y cardiovascular. El aporte de oxígeno a un tejido particular depende de la cantidad que llegue hacia los pulmones, la calidad del intercambio gaseoso, el flujo sanguíneo al tejido y la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. El flujo sanguíneo a un tejido en particular depende del grado de constricción del lecho vascular en el tejido y del gasto cardiaco. La cantidad de oxígeno en la sangre depende de la cantidad que se disuelva, la concentración de hemoglobina en sangre y de la afinidad de ésta por el oxígeno.

REACCIÓN DE LA HEMOGLOBINA CON EL OXÍGENO

La dinámica de la reacción de la hemoglobina con el oxígeno la convierten en un transportador de oxígeno muy adecuado. La hemoglobina es una proteína formada por cuatro subunidades, las cuales contienen una fracción **hem** unida a una cadena polipeptídica.

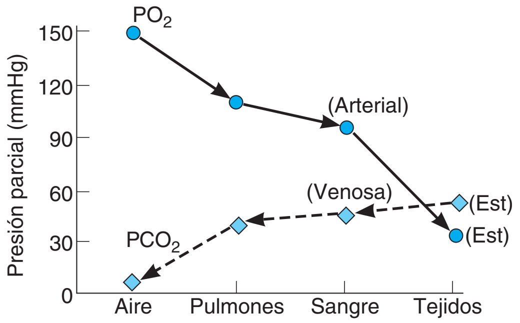


FIGURA 35-1 Valores de PO_2 y PCO_2 en aire, pulmones, sangre y tejidos. Nótese que tanto el oxígeno (O_2) como el dióxido de carbono (CO_2) difunden "cuesta abajo" a favor de los gradientes de presión parcial decreciente. Est estimado. (Redibujada con autorización a partir de Kinney JM: Transport of carbon dioxide in blood. Anesthesiology 1960;21:615.)

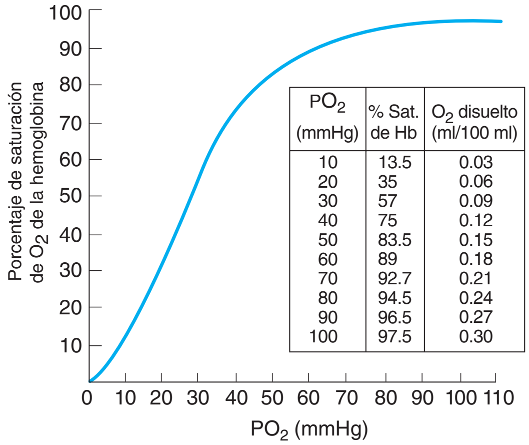
En adultos normales, la mayoría de las moléculas de hemoglobina contiene dos cadenas α y dos β. El hem (fig. 31-7) es un complejo anular de porfirina que incluye un átomo de hierro ferroso. Cada uno de los cuatro átomos de hierro de la hemoglobina puede unirse de manera reversible a una molécula de oxígeno. El hierro permanece en estado ferroso, por lo cual la reacción es de **oxigenación**, no de oxidación. Se acostumbra escribir la reacción de la hemoglobina con oxígeno como $Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$. Como contiene cuatro unidades de desoxihemoglobina (Hb), la molécula de hemoglobina también puede representarse como Hb_4 y en realidad reacciona con cuatro moléculas de oxígeno para formar Hb_4O_8.

$$
\begin{aligned}
Hb_4 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_2\\
Hb_4O_2 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_4\\
Hb_4O_4 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_6\\
Hb_4O_6 + O_2 &\rightleftarrows Hb_4O_8
\end{aligned}
$$

La reacción es rápida, requiere menos de 0.01 s. La desoxigenación (reducción) de Hb_4O_8 también es muy rápida.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina determina su afinidad por el oxígeno. En la desoxihemoglobina, las unidades globina se unen con fuerza en una **configuración tensa** (**T**) que reduce la afinidad de la molécula por el oxígeno. Cuando se une el oxígeno, los enlaces que sostienen las unidades globina se liberan, lo cual genera una **configuración relajada** (**R**) que expone más sitios de unión con oxígeno. El resultado neto es un aumento de 500 veces en la afinidad por el oxígeno. En los tejidos, estas reacciones se invierten, lo cual libera el oxígeno. Se calcula que la transición de un estado a otro ocurre unas 10^8 veces en la vida de un eritrocito.

La **curva de disociación oxígeno-hemoglobina** relaciona el porcentaje de saturación de la capacidad portadora de oxígeno de la hemoglobina (abreviada como SaO_2) con la PO_2 (**fig. 35-2**). Esta curva tiene una forma sigmoide característica por la interconversión T-R. La combinación del primer hem de la molécula de hemoglobina con oxígeno aumenta la afinidad del segundo hem por el oxígeno; la oxigenación del segundo incrementa la afinidad del tercero, etc., por lo que la afinidad de la hemoglobina por la cuarta molécula de oxígeno es muchas veces mayor que por la primera. Es importante destacar que los cambios pequeños en un nivel bajo de PO_2 originan grandes cambios en SaO_2.



PO_2 (mmHg)	% Sat. de Hb	O_2 disuelto (ml/100 ml)
10	13.5	0.03
20	35	0.06
30	57	0.09
40	75	0.12
50	83.5	0.15
60	89	0.18
70	92.7	0.21
80	94.5	0.24
90	96.5	0.27
100	97.5	0.30

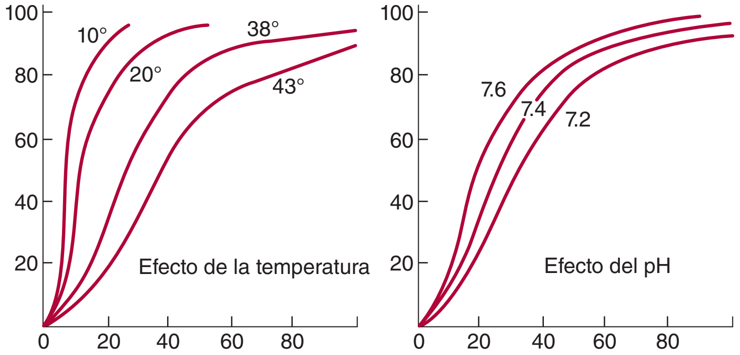
FIGURA 35-2 Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina. pH 7.40, temperatura 38°C. El cuadro insertado indica el porcentaje de hemoglobina saturada según la PO_2 y el oxígeno (O_2) disuelto. (Redibujada con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

Cuando la sangre se equilibra con oxígeno al 100% la hemoglobina normal se satura al 100%. Cuando está saturada, cada gramo de hemoglobina normal contiene 1.39 ml de oxígeno. Sin embargo, en condiciones normales la sangre contiene pequeñas cantidades de derivados inactivos de hemoglobina y el valor medido *in vivo* es menor. La cifra usual es 1.34 ml de oxígeno. La concentración de hemoglobina en sangre normal es cercana a 15 g/100 ml (14 g/100 ml en mujeres y 16 g/100 ml en varones). Por ende, 100 ml de sangre contienen 20.1 ml (1.34 ml × 15) de oxígeno unido con la hemoglobina cuando ésta se satura al 100%. La cantidad de oxígeno disuelto está en función lineal de la PO_2 (0.003 ml/100 ml de sangre/mmHg de PO_2).

In vivo, la hemoglobina de la sangre en los extremos de los capilares pulmonares se aproxima a una saturación de 97.5% con oxígeno (PO_2 = 100 mmHg). A causa de una pequeña mezcla de sangre venosa que evita el paso por los capilares pulmonares (derivación fisiológica), la hemoglobina de la sangre sistémica sólo tiene una saturación de 97%. Por consiguiente, la sangre arterial porta cerca de 19.8 ml de oxígeno por cada 100 ml en total: 0.29 ml en solución y 19.5 ml unidos con hemoglobina. En la sangre venosa en reposo, la hemoglobina presenta una saturación de 75% y el contenido total de oxígeno es cercano a 15.2 ml/100 ml: 0.12 ml en solución y 15.1 ml unidos con hemoglobina. Por tanto, en reposo los tejidos retiran alrededor de 4.6 ml de oxígeno de cada 100 ml de sangre que pasa por ellos (**cuadro 35-1**); 0.17 ml de este total comprende oxígeno

CUADRO 35-1 Contenido gaseoso de la sangre

	ml/100 ml de sangre que contiene 15 g de hemoglobina			
	Sangre arterial (PO_2, 95 mmHg; PCO_2, 40 mmHg; Hb, 97% saturada)		Sangre venosa (PO_2, 40 mmHg; PCO_2, 46 mmHg; Hb, 75% saturada)	
Gas	**Disuelta**	**Combinada**	**Disuelta**	**Combinada**
O_2	0.29	19.5	0.12	15.1
CO_2	2.62	46.4	2.98	49.7
N_2	0.98	0	0.98	0



$$\text{pH} = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.0301\ PCO_2}$$

pH en sangre arterial = 7.40
pH en sangre venosa = 7.36

FIGURA 35-3 **Efectos de la temperatura y el pH en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina.** Ambos cambios, en la temperatura (***izquierda***) y el pH (***derecha***), alteran la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El pH plasmático puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbalch modificada, como se muestra. HCO_3^-, bicarbonato. (Redibujada con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

disuelto en la sangre y el resto es el oxígeno liberado de la hemoglobina. De esta manera, en reposo se transportan 250 ml de oxígeno por minuto de la sangre a los tejidos.

FACTORES QUE AFECTAN LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXÍGENO

Tres condiciones importantes influyen en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina: el **pH**, la **temperatura** y la concentración de **2,3-difosfoglicerato** (**2,3-DPG**). Un incremento en la temperatura o un descenso en el pH desvían la curva a la derecha (fig. 35-3). Cuando la curva se desvía en tal dirección, se requiere una PO_2 mayor para que la hemoglobina se una con una cantidad determinada de oxígeno. Por el contrario, un descenso en la temperatura o el aumento del pH orienta la curva a la izquierda, y se necesita una menor PO_2 para que se una con una cifra determinada de oxígeno. Un índice conveniente para la comparación de estas desviaciones es la P_{50}, que es la PO_2 en la cual la mitad de la hemoglobina está saturada con oxígeno. Mientras más alto sea el valor de P_{50}, menor es la afinidad de la hemoglobina por este gas.

El descenso en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando el pH sanguíneo cae se llama **efecto de Bohr** y tiene una relación estrecha con que la hemoglobina desoxigenada (desoxihemoglobina) se una con hidrogeniones (H^+) de manera más activa que la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina). El pH sanguíneo se reduce rápidamente conforme aumenta su contenido de dióxido de carbono; por ello, cuando la PCO_2 se eleva, la curva se desvía a la derecha y la P_{50} se incrementa. La mayor parte de la desaturación de la hemoglobina presente en los tejidos es consecutiva al descenso en la PO_2, pero una desaturación adicional de 1 a 2% se debe al aumento en la PCO_2 y la desviación consecuente de la curva de disociación a la derecha.

El 2,3-difosfoglicerato es muy abundante en los eritrocitos. Se forma a partir de 3-fosfogliceraldehído, el cual corresponde a un producto de la glucólisis por la vía de Embden-Meyerhof.

Éste es un anión con carga elevada que se une con las cadenas β de la desoxihemoglobina. Un mol de desoxihemoglobina se une a un mol de 2,3-difosfoglicerato. En efecto,

$$HbO_2 + 2{,}3\text{-DPG} \rightleftarrows Hb - 2{,}3\text{-DPG} + O_2$$

En este equilibrio, un aumento en la concentración de 2,3-difosfoglicerato desvía la reacción a la derecha, lo cual induce la liberación de más oxígeno.

Como la acidosis inhibe la glucólisis en los eritrocitos, la concentración de 2,3-difosfoglicerato cae cuando el pH es bajo. Por el contrario, las hormonas tiroideas, las hormonas del crecimiento, así como los andrógenos aumentan la concentración de 2,3-difosfoglicerato y la P_{50}.

Se conocen informes de que el ejercicio induce un aumento de 2,3-difosfoglicerato en 60 min, aunque tal vez el incremento no ocurra en atletas entrenados. La P_{50} también aumenta durante el ejercicio, ya que la temperatura se eleva en los tejidos activos y se acumulan dióxido de carbono y metabolitos, lo cual reduce el pH. Además, se elimina mucho más oxígeno de cada unidad de sangre que fluye por los tejidos activos porque la PO_2 hística disminuye. Por último, con valores bajos de PO_2, la curva de disociación oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada y se liberan grandes cantidades de oxígeno por unidad de decremento en la PO_2. El **Recuadro clínico 35-1** describe algunas características clínicas de la hemoglobina.

Un contraste interesante con la hemoglobina es la **mioglobina**, un pigmento que contiene hierro y se encuentra en el músculo estriado. Se parece a la hemoglobina, pero se une con una molécula de oxígeno, en lugar de cuatro, por mol. La falta de unión “cooperativa” se refleja en la curva de disociación de la mioglobina, una hipérbola rectangular, y no la curva sigmoidea observada con la hemoglobina (fig. 35-4). Como aspecto adicional, el desplazamiento de la curva de unión de oxígeno con la mioglobina hacia la izquierda, en comparación con la curva de la hemoglobina, demuestra una mayor afinidad por oxígeno, con lo que facilita la transferencia favorable de dicho gas desde la hemoglobina a la sangre. La dirección inclinada de la curva de mioglobina también indica que se libera oxigeno sólo con niveles bajos de PO_2 (p. ej., durante el ejercicio). El contenido de mioglobina alcanza su máximo en músculos especializados para contraerse en forma sostenida. El riego sanguíneo al músculo queda “comprimido” durante las contracciones mencionadas y la mioglobina continúa aportando oxígeno, en una situación en que disminuye el flujo sanguíneo, aminora PO_2 en la sangre o privan ambos factores.

RECUADRO CLÍNICO 35-1

Hemoglobina y unión con oxígeno *in vivo*

Cianosis

La hemoglobina reducida tiene color oscuro y aparece en ella una coloración azulada oscura en los tejidos, llamada **cianosis**, cuando la concentración de hemoglobina reducida en sangre de los capilares es mayor de 5 g/100 ml. Su presencia depende de la cantidad total de hemoglobina en la sangre, el grado de desaturación de la hemoglobina y el estado de la circulación capilar. La cianosis es más visible en los lechos ungueales y las mucosas, así como en los lóbulos de las orejas, los labios y los dedos, donde la piel es delgada. A pesar de que la observación visible denota la presencia de cianosis, no es un signo totalmente fiable. La práctica de nuevos estudios de la tensión y la saturación de oxígeno arterial, recuentos de sangre y mediciones de hemoglobina permitirá llegar a diagnósticos más fiables.

Efectos del 2,3-difosfoglicerato en la sangre fetal y almacenada

La afinidad de la hemoglobina fetal (hemoglobina F) por el oxígeno, la cual es mayor que la de la hemoglobina del adulto (hemoglobina A), facilita el desplazamiento del oxígeno de la madre al feto. La causa de esta mayor afinidad es la escasa unión del 2,3-difosfoglicerato con las cadenas polipeptídicas γ que sustituyen a las cadenas β en la hemoglobina fetal. Algunas hemoglobinas anómalas en el adulto tienen valores bajos de P_{50} y la elevada afinidad resultante de la hemoglobina por el oxígeno causa hipoxia hística suficiente para estimular el aumento en la formación de eritrocitos, con la policitemia subsiguiente. Es interesante especular que estas hemoglobinas tal vez no se unan con el 2,3-difosfoglicerato.

La concentración eritrocítica de este último aumenta en la anemia y en diversas enfermedades en las cuales hay hipoxia crónica. Esto facilita el aporte de oxígeno a los tejidos porque eleva la PO_2, lo cual libera oxígeno en los capilares periféricos. En la sangre almacenada en los bancos, el valor de 2,3-difosfoglicerato disminuye y se reduce la habilidad de esta sangre para liberar el oxígeno a los tejidos. Este descenso, que obviamente limita el beneficio de la sangre si se transfunde a un paciente hipóxico, es menor si la sangre se almacena en solución de citrato-fosfato-glucosa, en lugar de la solución usual de ácido-citrato-glucosa.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La cianosis es un signo de hemoglobina con oxigenación deficiente y no constituye una enfermedad, por lo que puede tener muchas causas que van desde la exposición al frío hasta la sobredosis de fármacos y la neumopatía crónica. El tratamiento apropiado depende de la causa fundamental. En la cianosis causada por exposición al frío es eficaz conservar un entorno cálido, en tanto que se necesita a veces administrar oxígeno complementario en casos de enfermedades crónicas.

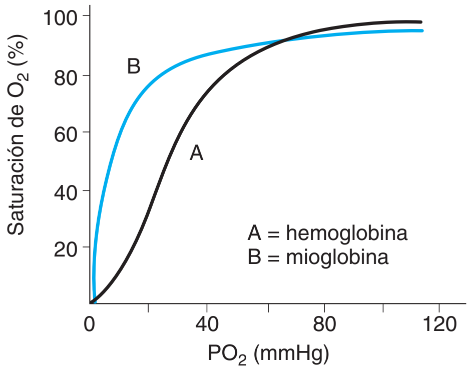
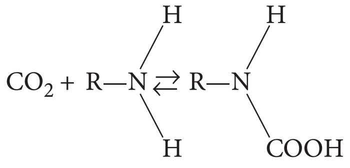


FIGURA 35-4 Comparación de las curvas de disociación de hemoglobina y mioglobina. La curva de unión de mioglobina (B) carece de la forma sigmoide de la curva de unión con hemoglobina (A) a causa de un solo sitio de unión del oxígeno en cada molécula. La mioglobina también muestra una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina (curva desplazada a la izquierda) y por esa causa libera oxígeno en el músculo cuando el nivel de PO_2 en la sangre es bajo (p. ej., durante el ejercicio).

TRANSPORTE DE CO_2

DESTINO MOLECULAR DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE

La solubilidad de este gas en la sangre es unas 20 veces mayor que la del oxígeno; por tanto, existe mucho más dióxido de carbono que oxígeno en solución simple con presiones parciales iguales. El CO_2 que difunde a los eritrocitos se hidrata con rapidez para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por la presencia de anhidrasa carbónica (fig. 35-5). Este ácido se disocia en hidrogeniones y bicarbonato (HCO_3^-) y el hidrogenión se amortigua, sobre todo por la acción de la hemoglobina, mientras el bicarbonato (HCO_3^-) ingresa al plasma. Parte del dióxido de carbono en los eritrocitos reacciona con los grupos amino de la hemoglobina y otras proteínas (R), con lo cual se forman **compuestos carbamino**:



$$CO_2 + R{-}N\begin{matrix}^{H}\\_{H}\end{matrix} \rightleftarrows R{-}N\begin{matrix}^{H}\\_{COOH}\end{matrix}$$

Como la desoxihemoglobina se une con más hidrogeniones en comparación con la oxihemoglobina (HbO_2) y forma compuestos carbamino con más facilidad, la unión de oxígeno con la hemoglobina reduce su afinidad por el dióxido de carbono. El efecto **Haldane** denota la capacidad mayor de la hemoglobina desoxigenada para unirse al CO_2 y transportarlo.

Por tanto, la sangre venosa transporta más dióxido de carbono que la arterial, la captación de este último se facilita en los tejidos y la liberación del mismo también se facilita en los pulmones. Cerca de 11% del dióxido de carbono agregado a la sangre en los capilares sistémicos se transporta a los pulmones como carbamino-dióxido de carbono.

DESPLAZAMIENTO DEL CLORO

Como el contenido de bicarbonato en los eritrocitos es mucho mayor que el del plasma cuando la sangre pasa por los capilares, casi 70% del

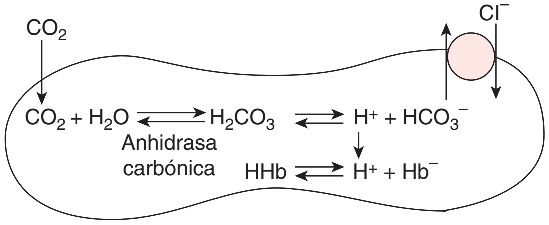

CO_2
Cl^-
$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$
Anhidrasa carbónica
$HHb \rightleftarrows H^+ + Hb^-$

FIGURA 35-5 Destino del dióxido de carbono (CO_2) en el eritrocito. Cuando ingresa al eritrocito, el dióxido de carbono se hidrata pronto para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por acción de la anhidrasa carbónica. Este ácido se encuentra en equilibrio con los hidrogeniones (H^+) y su base conjugada, bicarbonato (HCO_3^-). El hidrogenión puede interactuar con la desoxihemoglobina, mientras el bicarbonato puede transportarse fuera de la célula mediante AE1 (banda 3). En efecto, por cada molécula de dióxido de carbono que entra en el eritrocito, hay una molécula adicional de bicarbonato o de cloruro (Cl^-) en la célula.

bicarbonato formado en los eritrocitos entra en el plasma. El exceso de este último sale de los eritrocitos a cambio de cloruros (Cl^-) (fig. 35-5). Este proceso está mediado por el **intercambiador aniónico 1** (**AE1**, antes llamado "banda 3"), una proteína importante en la membrana de los eritrocitos. A causa de este **desplazamiento de cloro**, el contenido de cloruros en los eritrocitos de la sangre venosa es mucho mayor comparado con el de la sangre arterial. El desplazamiento de cloro ocurre con rapidez, se completa en un segundo.

Nótese que por cada molécula de dióxido de carbono agregada al eritrocito, aumenta una partícula con actividad osmótica dentro de esta célula, ya sea bicarbonato o cloruro (fig. 35-6). Por consiguiente, los eritrocitos captan agua y su tamaño se incrementa. Por esta razón, además de que una pequeña cantidad de líquido en la sangre arterial regresa por los vasos linfáticos y no por las venas, el hematócrito normal de la sangre venosa es 3% mayor en comparación con el de la sangre arterial. En pulmones, el cloruro sale de las células conforme éstas se contraen.

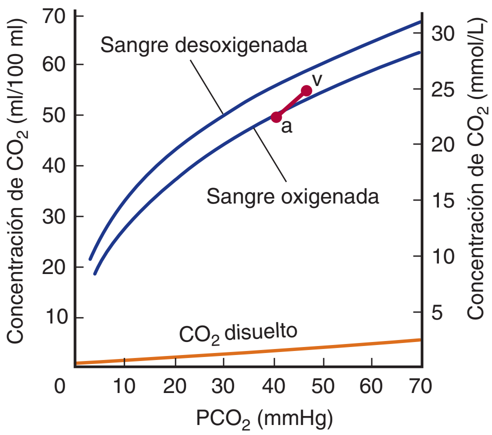


FIGURA 35-6 Curvas de disociación del dióxido de carbono (CO_2). El punto arterial (a) y el punto venoso (v) indican el contenido total de dióxido de carbono que hay en sangre arterial y sangre venosa en el ser humano normal en reposo. Nótese la baja cantidad de dicho gas que se disuelve (trazo anaranjado) en comparación con el que puede portarse por otros medios (cuadro 35-2). (Modificada con autorización de Schmidt RF, Thews G [eds.]: *Human Physiology*. Springer, 1983.)

CUADRO 35-2 Destino del dióxido de carbono sanguíneo

En plasma

1. Disuelto
2. Formación de compuestos carbamino con proteínas plasmáticas
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, bicarbonato en plasma

En eritrocitos

1. Disuelto
2. Formación de carbamino-hemoglobina
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, 70% del bicarbonato ingresa al plasma
4. El cloruro ingresa a las células, aumentan los miliosmoles en las células

DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE

Por conveniencia, los diversos destinos del dióxido de carbono en el plasma y los eritrocitos se resumen en el cuadro 35-2. La magnitud del aumento de la capacidad de la sangre para transportar dióxido de carbono está indicada por la diferencia entre las líneas que representan el dióxido de carbono disuelto y el dióxido de carbono total en las curvas de disociación para este compuesto que muestra la figura 35-6.

De los casi 49 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre arterial (cuadro 35-1), 2.6 ml están disueltos, 2.6 ml se encuentran en compuestos carbamino y 43.8 ml se hallan en el bicarbonato. En tejidos, se agregan 3.7 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre; 0.4 ml permanecen en solución, 0.8 ml forman compuestos carbamino y 2.5 ml constituyen bicarbonato. El pH sanguíneo cae de 7.40 a 7.36. En los pulmones, el proceso se invierte y los 3.7 ml de dióxido de carbono se descargan a los alveolos. De esta manera, 200 ml de dióxido de carbono por minuto en reposo y cantidades mucho mayores durante el ejercicio se transportan desde los tejidos a los pulmones y se excretan. Vale la pena señalar que en 24 h, la cantidad de dióxido de carbono equivale a más de 12 500 meq de iones hidrógeno.

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO Y TRANSPORTE DE GAS

La principal fuente de ácidos en la sangre en estados normales es el metabolismo celular. Gran parte del dióxido de carbono formado por el metabolismo de los tejidos se hidrata hasta ácido carbónico (carbonato) y la carga total de hidrogeniones de esta fuente es mayor de 12 500 meq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono se excreta en los pulmones y pequeñas cantidades de los hidrogeniones restantes se excretan por los riñones.

AMORTIGUACIÓN EN LA SANGRE

Las variaciones de ácido y bases en la sangre están controladas por tres amortiguadores sanguíneos principales: 1) proteínas; 2) hemoglobina, y 3) el sistema ácido carbónico-bicarbonato. Las **proteínas** plasmáticas son amortiguadores eficaces porque tanto sus grupos carboxil libres como los amino libres se disocian:

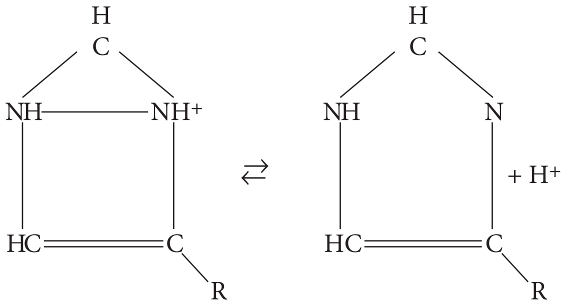
$$\mathrm{RCOOH} \rightleftarrows \mathrm{RCOO^-} + \mathrm{H^+}$$

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK'_{RCOOH}} + \log \frac{[\mathrm{RCOO^-}]}{[\mathrm{RCOOH}]}$$

$$\mathrm{RNH_3^+} \rightleftarrows \mathrm{RNH_2} + \mathrm{H^+}$$

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK'_{RNH_3}} + \log \frac{[\mathrm{RNH_2}]}{[\mathrm{RNH_3^+}]}$$

El segundo sistema amortiguador radica en la disociación de los grupos imidazol de los residuos de histidina en la **hemoglobina**:



En el intervalo de pH 7.0-7.7, los grupos carboxil y amino libres de la hemoglobina contribuyen relativamente poco a su capacidad amortiguadora. Sin embargo, la molécula de hemoglobina contiene 38 residuos de histidina y, con base en esto, más el hecho de que la hemoglobina se encuentra en grandes cantidades, la hemoglobina sanguínea tiene una capacidad amortiguadora seis veces mayor que las proteínas plasmáticas. Además, la acción de la hemoglobina es única porque los grupos imidazol de la desoxihemoglobina (Hb) se disocian menos en comparación con los de la oxihemoglobina, lo cual hace de la desoxihemoglobina un ácido más débil y por tanto, mejor amortiguador que la oxihemoglobina. Las curvas de ajustes o titulación de Hb y de HbO_2 (fig. 35-7), ilustran las diferencias en la capacidad de amortiguación de los hidrogeniones.

El tercer y principal sistema amortiguador en la sangre es el **sistema ácido carbónico-bicarbonato**:

$$\mathrm{H_2CO_3} \rightleftarrows \mathrm{H^+} + \mathrm{HCO_3^-}$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch para este sistema es:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK} + \log \frac{[\mathrm{HCO_3^-}]}{[\mathrm{H_2CO_3}]}$$

La pK de este sistema en una solución ideal es baja (cercana a 3), y la cantidad de ácido carbónico es pequeña y difícil de medir en situaciones idóneas. Sin embargo, en el organismo dicho ácido se encuentra en equilibrio con el dióxido de carbono:

$$\mathrm{H_2CO_3} \rightleftarrows \mathrm{CO_2} + \mathrm{H_2O}$$

Si la pK cambia a pK′ (constante de ionización aparente, la cual se distingue de la pK verdadera porque las condiciones de la solución son inferiores a las ideales) y el $[CO_2]$ se sustituye por $[H_2CO_3]$, la pK′ es de 6.1:

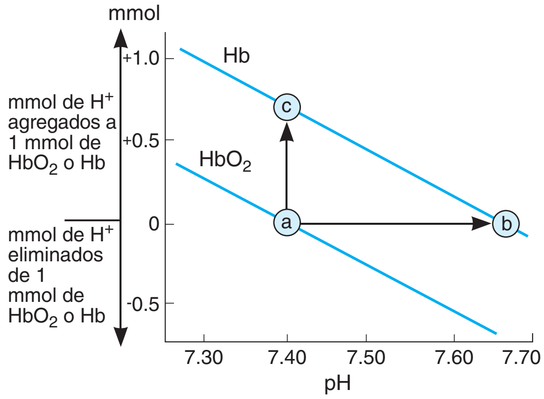


FIGURA 35-7 Curvas de titulación comparativa de hemoglobina oxigenada (HbO_2) y desoxihemoglobina (Hb). La flecha que va de la letra a la letra c indica el número de milimoles adicionales de H^+ que puede amortiguar la hemoglobina, en comparación con una concentración similar de HbO_2 (es decir no hay desplazamientos ni cambios en pH). La flecha que va de la letra a la letra b indica el cambio de pH que surgiría con la desoxigenación de HbO_2 sin el aporte adicional de H^+.

$$\mathrm{pH} = 6.10 + \log \frac{[\mathrm{HCO_3^-}]}{[\mathrm{CO_2}]}$$

La forma de esta ecuación con relevancia clínica es:

$$\mathrm{pH} = 6.10 + \log \frac{[\mathrm{HCO_3^-}]}{0.0301\ \mathrm{PCO_2}}$$

ya que la cantidad de dióxido de carbono disuelto es proporcional a la presión parcial de este mismo y el coeficiente de solubilidad del dióxido de carbono en mmol/L/mmHg es de 0.0301. La concentración de bicarbonato no puede medirse de manera directa, pero el pH y la PCO_2 son sensibles de cuantificarse con exactitud adecuada mediante electrodos de vidrio para pH y dióxido de carbono y, entonces, es posible calcular el $[HCO_3^-]$.

La constante de ionización aparente de este sistema es baja en relación con el pH sanguíneo, pero es uno de los sistemas amortiguadores más eficaces del cuerpo porque la cantidad de dióxido de carbono disuelto se controla con la respiración por ejemplo en un sistema abierto. La regulación adicional de la concentración plasmática de bicarbonato ocurre en los riñones. Cuando se agregan hidrogeniones a la sangre, el bicarbonato disminuye conforme se forma más ácido carbónico. Si este último adicional no se convierte en dióxido de carbono y agua (H_2O), y el dióxido de carbono no se excreta por los pulmones, la concentración de ácido carbónico aumentaría. Sin la eliminación de CO_2 para reducir el H_2CO_3, la adición suficiente de hidrogeniones que hubiera disminuido a la mitad la concentración plasmática de HCO_3^-, hubiese alterado el pH, de 7.4 a 6.0. Sin embargo, dicho incremento en la concentración de iones H^+ es tolerada porque: 1) el H_2CO_3 adicional que se forma, es eliminado y 2) el incremento de iones H^+ estimula la respiración y con ello hace que disminuya PCO_2 de tal forma que se elimina una parte de H_2CO_3 adicional. El pH neto después de un incremento en la concentración de H^+ como la mencionada en realidad es de 7.2 o 7.3.

Hay dos factores adicionales que hacen del sistema de ácido carbónico-bicarbonato un amortiguador biológico tan eficaz. Primero, la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ es lenta en ambos sentidos, a menos que esté presente la enzima **anhidrasa carbónica**. En el plasma no se detecta dicha enzima, pero hay abundancia de ella en los eritrocitos, lo cual confina espacialmente y controla la reacción. Segundo, la presencia de hemoglobina en la sangre aumenta la amortiguación del sistema porque se une con los hidrogeniones libres generados con la hidratación del dióxido de carbono y así es posible el movimiento del bicarbonato al plasma.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS

El pH normal del plasma arterial es de 7.40 y el del plasma venoso un poco más bajo. Desde el punto de vista técnico, se considera que hay un descenso del pH por debajo de lo normal (**acidosis**) siempre que el pH sea inferior a 7.40, y que el pH es alto (**alcalosis**) cuando la cifra sea mayor de 7.40. En la práctica, existen variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin efectos adversos.

Los trastornos acidobásicos se dividen en cuatro categorías: acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica y alcalosis metabólica. Además, estos trastornos pueden surgir combinados. En el cuadro 35-3 se presentan algunos ejemplos de los trastornos acidobásicos.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Cualquier aumento a corto plazo de PCO_2 arterial (p. ej., por arriba de 40 mmHg causado por hipoventilación) culmina en **acidosis respiratoria**. No hay que olvidar que el CO_2 retenido está en equilibrio con el H_2CO_3, que a su vez está en equilibrio con HCO_3^-. El incremento eficaz en HCO_3^- plasmático significa que se alcanzó un nuevo equilibrio con pH menor.

CUADRO 35-3 **pH plasmático, bicarbonato (HCO_3^-) y valores de PCO_2 en varios trastornos típicos del equilibrio acidobásico**[a]

		Plasma arterial		
Condición	**pH**	**HCO_3^- (meq/L)**	**PCO_2 (mmHg)**	**Causa**
Normal	7.40	24.1	40	
Acidosis metabólica	7.28	18.1	40	Ingestión de NH_4Cl
	6.96	5.0	23	Acidosis diabética
Alcalosis metabólica	7.50	30.1	40	Ingestión de $NaHCO_3^-$
	7.56	49.8	58	Vómito prolongado
Acidosis respiratoria	7.34	25.0	48	Respiración de CO_2 al 7%
	7.34	33.5	64	Enfisema
Alcalosis respiratoria	7.53	22.0	27	Hiperventilación voluntaria
	7.48	18.7	26	Residir por 3 semanas a 4 000 m de altitud

[a] En los ejemplos de la acidosis diabética y vómito prolongado, hubo compensación respiratoria para la acidosis y alcalosis metabólicas primarias, y la PCO_2 se desvió de 40 mmHg. En los ejemplos de enfisema y gran altitud, ocurrió compensación renal para la acidosis y alcalosis respiratorias primarias y se generaron desviaciones del bicarbonato plasmático normal mayores de las que serían de otra manera.

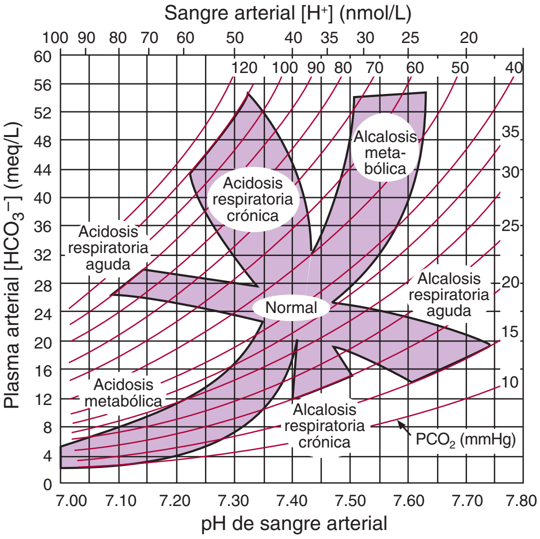


FIGURA 35-8 **Nomograma acidobásico.** Se muestran los cambios en la PCO_2 (*líneas curvas*), el bicarbonato (HCO_3^-) plasmático y el pH (concentración de hidrogeniones [H^+]) de la sangre arterial en la acidosis y la alcalosis respiratorias y metabólicas. Nótense los cambios en el bicarbonato y el pH conforme se compensan la acidosis y la alcalosis respiratorias agudas, lo cual origina sus contrapartes crónicas. (Con autorización de Brenner BM, Rector Fc Jr. (editors); *Brenner & Rector´s The Kidney*, 7th ed. Saunders, 2004.)

Esto puede representarse en una gráfica de la concentración plasmática de bicarbonato en comparación con el pH (fig. 35-8). El cambio de pH observado con cualquier aumento de la PCO_2 durante la acidosis respiratoria depende de la capacidad de amortiguación de la sangre. Los cambios iniciales mostrados en la figura 35-8 son los que ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; o sea, son los de la **acidosis respiratoria descompensada**.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Cualquier decremento a corto plazo en la ventilación que disminuya la PCO_2 por debajo de la necesaria para el intercambio adecuado de dióxido de carbono (o sea, menor de 35 mmHg) causa **alcalosis respiratoria**. El decremento de dióxido de carbono desvía el equilibrio del sistema ácido carbónico-bicarbonato para disminuir de manera efectiva la concentración de hidrogeniones y aumentar el pH. Como en la acidosis respiratoria, los cambios iniciales en el pH correspondientes a la alcalosis respiratoria (fig. 35-8) ocurren de manera independiente a cualquier mecanismo de compensación y, por tanto, se refieren a la **alcalosis respiratoria descompensada**.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS METABÓLICAS

Los cambios en el pH sanguíneo también pueden ser resultado de un mecanismo no respiratorio. La **acidosis metabólica** (o acidosis no respiratoria) aparece cuando se agregan ácidos fuertes a la sangre. Por ejemplo, si se ingiere gran cantidad de ácido (p. ej., sobredosis de aspirina), los ácidos de la sangre aumentan con rapidez. El ácido car-

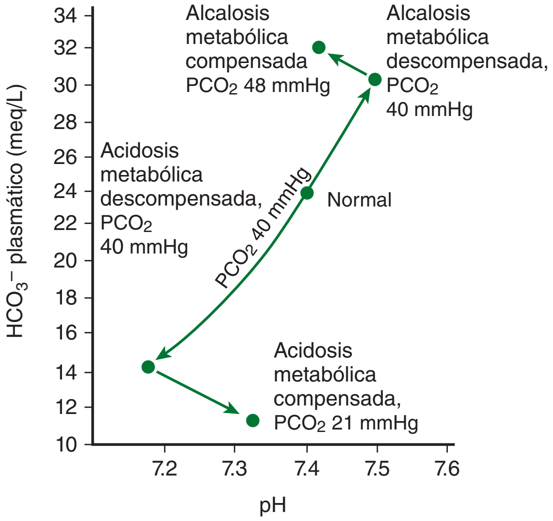


FIGURA 35-9 Trayectos acidobásicos durante la acidosis metabólica. Se grafican los cambios en el pH plasmático verdadero, bicarbonato y PCO_2 en reposo; durante la acidosis y la alcalosis metabólicas y después de la compensación respiratoria. La acidosis o la alcalosis metabólicas generan cambios en el pH sobre la línea isobárica de la PCO_2, línea de en medio. La compensación respiratoria mueve el pH hacia la normalidad mediante alteración de la PCO_2, flechas de arriba y abajo. (Éste se llama diagrama de Davenport y se basa en Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6th ed. University of Chicago Press, 1974.)

bónico que se forma, se convierte en agua y dióxido de carbono, y éste se excreta pronto por vía pulmonar. Ésta es la situación en la **acidosis metabólica descompensada** (fig. 35-8).

Nótese que en contraste con la acidosis respiratoria, la PCO_2 no cambia y la variación hacia la acidosis metabólica ocurre a lo largo de la línea isobárica (fig. 35-9). Cuando la concentración de hidrogeniones libres cae a causa de la adición de álcali o, más a menudo, por eliminación de grandes cantidades de ácido (p. ej., después del vómito), se produce **alcalosis metabólica**. En la alcalosis metabólica descompensada, el pH aumenta a lo largo de la línea isobárica (figs. 35-8 y 35-9).

COMPENSACIONES RESPIRATORIA Y RENAL

Como se describió antes, la acidosis y la alcalosis descompensadas se ven pocas veces a causa de los sistemas de compensación. Dos de éstos son muy importantes y corresponden a la **compensación respiratoria** y la **compensación renal**.

El aparato respiratorio compensa la acidosis o la alcalosis metabólica mediante la modificación ventilatoria y, por consiguiente, la PCO_2 cambia de modo directo el pH sanguíneo. Los mecanismos respiratorios tienden a ser rápidos. Como respuesta a la acidosis metabólica, la ventilación se incrementa; esto disminuye la PCO_2 (p. ej., de 40 a 20 mmHg), con aumento subsiguiente en el pH hacia la normalidad (fig. 35-9). Como respuesta a la alcalosis metabólica, se reduce la ventilación, la PCO_2 se incrementa y hay un descenso consecuente en el pH. Como la compensación respiratoria es una respuesta rápida, la representación gráfica en la figura 35-9 subraya el ajuste del pH sanguíneo en dos pasos. En realidad, en cuanto inicia la acidosis metabólica, se induce la compensación respiratoria y el pH se protege contra las amplias desviaciones mostradas.

Para la compensación completa de la acidosis-alcalosis respiratoria o metabólica, se fomentan los mecanismos de amortiguación renales. Los riñones responden a la acidosis mediante la secreción activa de ácidos fijos al tiempo que retienen el bicarbonato filtrado. En contraste, los riñones reaccionan a la alcalosis con decremento de la secreción de hidrogeniones y de la retención del bicarbonato filtrado.

Las células del túbulo renal tienen anhidrasa carbónica activa, por lo cual pueden generar hidrogeniones y bicarbonato a partir de dióxido de carbono. Como respuesta a la acidosis, estas células secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular a cambio de sodio, mientras absorben de manera activa el bicarbonato hacia el capilar peritubular; por cada hidrogenión secretado, se agregan una molécula de ion sodio y una de bicarbonato a la sangre. El resultado de esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra de manera gráfica en el cambio de acidosis respiratoria aguda a crónica en la figura 35-8.

Por el contrario, en la reacción a la alcalosis los riñones disminuyen la secreción de hidrogeniones y deprimen la reabsorción de bicarbonato. El resultado de esta compensación renal ante la alcalosis respiratoria se muestra de manera gráfica en la desviación de la alcalosis respiratoria aguda a la crónica en la figura 35-8. En el Recuadro clínico 35-2 se exponen las valoraciones clínicas del esta-

RECUADRO CLÍNICO 35-2

Valoración clínica del estado acidobásico

En la valoración de trastornos en el equilibrio acidobásico, es importante conocer el pH y el contenido de bicarbonato en el plasma arterial. Son factibles las mediciones confiables de pH con un medidor de pH y un electrodo de vidrio para el pH. Si se usa el pH y una medición directa de la PCO_2 con un electrodo para dióxido de carbono, es posible calcular la concentración de bicarbonato. La PCO_2 es ~ 8 mmHg mayor y el pH es de 0.03 a 0.04 unidades más bajo en el plasma venoso comparado con el arterial porque la sangre venosa contiene el dióxido de carbono que se transporta de los tejidos a los pulmones. Por tanto, la concentración calculada de bicarbonato es de casi 2 mmol/L mayor. Sin embargo, si se mantiene esto presente, la sangre venosa de flujo libre puede sustituirse por sangre arterial en la mayoría de las situaciones clínicas.

Una medición que posee algún valor en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica es la **brecha aniónica**. Esta brecha, que es un término más bien erróneo, se refiere a la diferencia entre la concentración de cationes distintos al ion sodio y la concentración de aniones distintos al cloruro y al bicarbonato en plasma. En su mayor parte, aquélla consiste en proteínas en su forma aniónica, fosfato dibásico (HPO_4^{2-}), sulfato (SO_4^{2-}) y ácidos orgánicos; el valor normal es 12 meq/L. Éste aumenta cuando disminuye la concentración plasmática de iones potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) o magnesio (Mg^{2+}); si la concentración o la carga de las proteínas plasmáticas se incrementan, o cuando se acumulan en la sangre aniones orgánicos, como lactato o aniones extraños. Dicho valor se reduce cuando aumentan los cationes o si la albúmina plasmática disminuye. La brecha aniónica se incrementa en la acidosis metabólica por cetoacidosis, acidosis láctica y otras modalidades de acidosis en las cuales aumentan los aniones orgánicos.

do acidobásico y en el capítulo 38 se revisa con mayor detalle la participación de los riñones en la homeostasis acidobásica.

HIPOXIA

La **hipoxia** es la deficiencia de oxígeno en los tejidos. Es un término más correcto que **anoxia**, ya que rara vez hay ausencia completa de oxígeno en aquéllos.

Se han usado muchas otras clasificaciones, pero dicha división todavía tiene utilidad considerable si se mantienen presentes las definiciones de los términos. Las cuatro categorías son: 1) **hipoxemia** referida como **hipoxia hipóxica**, en la cual disminuye la PO_2 de la sangre arterial; 2) **hipoxia anémica**, donde la PO_2 es normal, pero la cantidad de hemoglobina disponible para transportar el oxígeno es baja; 3) **hipoxia isquémica** o **por estancamiento**, en la cual el flujo sanguíneo a un tejido es tan bajo que no llega suficiente oxígeno, a pesar de la PO_2 y la concentración de hemoglobina normales, y 4) **hipoxia histotóxica**, en la que la cantidad de oxígeno que llega al tejido es adecuada, pero por la acción de un agente tóxico, las células del tejido no pueden utilizar el oxígeno que les llega. En el Recuadro clínico 35-3 se presentan algunos efectos específicos de la hipoxia en las células y los tejidos.

HIPOXEMIA

Por definición, la hipoxemia es un trastorno por descenso de la PO_2 arterial. Ella constituye un problema en las personas normales a grandes altitudes; también es una complicación de la neumonía y diversas enfermedades más del sistema respiratorio.

EFECTOS DE LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN BAROMÉTRICA

La composición del aire es la misma, pero la presión barométrica total se reduce conforme aumenta la altitud (fig. 35-10). Por tanto, la PO_2 también disminuye. A 3 000 m (~10 000 pies) sobre el nivel del mar, la PO_2 alveolar es cercana a 60 mmHg y existe una estimulación hipóxica suficiente de los quimiorreceptores para inducir un incremento definitivo en la ventilación. Conforme se asciende más, la PO_2 alveolar disminuye con menor rapidez y la PCO_2 se reduce un poco por la hiperventilación. El decremento consecuente en la PCO_2 arterial origina alcalosis respiratoria.

Varios mecanismos de compensación operan algún tiempo para aumentar la tolerancia a la altitud (**aclimatación**), pero en sujetos no aclimatados, los síntomas mentales, como irritabilidad, aparecen cerca de los 3 700 m. A 5 500 m, los síntomas hipóxicos son graves y a una altitud mayor de 6 100 m (20 000 pies) casi siempre se pierde el estado de conciencia.

SÍNTOMAS HIPÓXICOS Y RESPIRACIÓN DE OXÍGENO

Algunos de los efectos de las grandes altitudes se pueden corregir si se respira oxígeno puro (100%). En la situación mencionada, la tensión atmosférica total se torna el factor limitante para tolerar la altura.

La presión parcial del vapor de agua en el aire alveolar es constante en 47 mmHg y la de dióxido de carbono normal corresponde a 40 mmHg; por esto, la presión barométrica más baja a la cual es posible obtener una PO_2 alveolar normal de 100 mmHg es de 187 mmHg, la que existe a una altura cercana a 10 400 m (34 000 pies). A una mayor altitud, el aumento de la ventilación causado por el descenso de la PO_2 alveolar reduce un poco la PCO_2 alveolar, pero la PO_2 máxima que puede obtenerse cuando se respira oxígeno al 100% con la presión barométrica ambiental de 100 mmHg a 13 700 m es cercana a 40 mmHg. A los 14 000 m, se pierde el estado de conciencia aunque se proporcione oxígeno al 100%. A 19 200 m la presión barométrica es de 47 mmHg y con esa presión o una inferior, los líquidos

RECUADRO CLÍNICO 35-3

Efectos de la hipoxia en las células y algunos tejidos

Efectos en las células

La hipoxia induce la producción de factores de transcripción (factores inducibles por hipoxia [HIF]). Están conformados por subunidades α y β. En tejidos con oxigenación normal, las subunidades α se unen rápidamente a ubiquitina y se destruyen. Sin embargo, en las células hipóxicas las subunidades α se dimerizan con las subunidades β, y los dímeros activan los genes que producen factores angiógenos y eritropoyetina.

Efectos en el cerebro

En la hipoxemia y otras presentaciones generalizadas de hipoxia, el cerebro se afecta primero. Un descenso súbito en la PO_2 inspirada a menos de 20 mmHg, que ocurre por ejemplo cuando se pierde de pronto la presión en la cabina de un avión que vuela a más de 16 000 m, genera estado de inconsciencia en 10 a 20 s y muerte en 4 a 5 min. La hipoxia menos grave causa diversas alteraciones mentales, parecidas a las producidas por el alcohol: alteración del juicio, somnolencia, amortiguación de la sensibilidad al dolor, excitación, desorientación, pérdida de la noción del tiempo y cefalea. Otros síntomas incluyen anorexia, náusea, vómito, taquicardia y, cuando la hipoxia es grave, hipertensión. La frecuencia respiratoria se incrementa en proporción a la gravedad de la hipoxia en las células del quimiorreceptor carotídeo.

Estimulación respiratoria

Por definición, la **disnea** es la respiración difícil o laboriosa en la cual el sujeto está consciente de la falta de aliento; la **hiperpnea** es un término general para referirse al aumento de la frecuencia respiratoria, sin importar las sensaciones subjetivas del sujeto. La **taquipnea** es la respiración rápida y superficial. En general, un individuo normal no está consciente de la respiración hasta que la ventilación se duplica, y la respiración no es incómoda hasta que la ventilación aumenta al triple o cuádruple. El que cierto grado de ventilación sea o no incómodo también parece depender de varios factores más. La hipercapnia y, en menor medida, la hipoxia causan disnea. Un factor adicional es el esfuerzo implicado en el desplazamiento del aire dentro y fuera de los pulmones (el trabajo respiratorio).

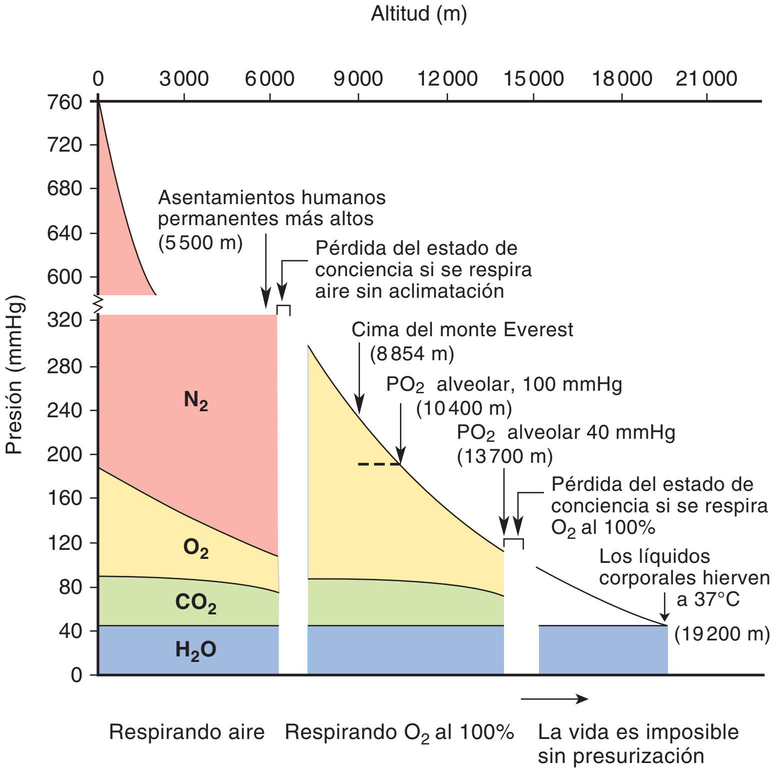


FIGURA 35-10 Composición del aire alveolar en individuos que respiran aire (0-6 100 m) y oxígeno al 100% (6 100-13 700 m). La PO_2 alveolar mínima que un sujeto no aclimatado puede tolerar sin perder el estado de conciencia es de 35 a 40 mmHg. Nótese que conforme aumenta la altitud, la PCO_2 alveolar disminuye por la hiperventilación consecutiva a la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. El descenso en la presión barométrica con el aumento de altitud no es lineal, ya que es compresible.

corporales hierven a temperatura corporal. Sin embargo, el asunto es académico porque cualquier individuo expuesto a una presión tan baja estaría muerto por hipoxia antes que las burbujas de vapor pudieran causar la muerte.

Por supuesto que puede crearse una atmósfera artificial alrededor de un individuo; en una sala o una cabina presurizada con oxígeno y un sistema para eliminar el dióxido de carbono, es posible ascender a cualquier altitud y vivir en el vacío del espacio interplanetario. En el Recuadro clínico 35-4 se describen algunos efectos tardíos de las grandes altitudes.

ACLIMATACIÓN

La aclimatación a la altura se debe a la operación de varios mecanismos compensadores. La alcalosis respiratoria generada por la hiperventilación desplaza la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina a la izquierda, pero un aumento concomitante en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico tiende a disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El efecto neto es un pequeño incremento en la P_{50}. El descenso de la afinidad por el oxígeno, hace a éste más disponible para los tejidos. Sin embargo, el valor del aumento en la P_{50} es limitado porque cuando la PO_2 arterial se reduce mucho, la disminución de la afinidad por el oxígeno también interfiere con la captación de éste por la hemoglobina en los pulmones.

La respuesta ventilatoria inicial al aumento de altitud es relativamente pequeña, ya que la alcalosis tiende a contrarrestar el efecto estimulante de la hipoxia. Sin embargo, la ventilación aumenta de forma constante en los cuatro días siguientes (fig. 35-11) porque el transporte activo de hidrogeniones al líquido cefalorraquídeo (LCR) o tal vez debido a la aparición de acidosis láctica en el cerebro inducen un descenso en el pH del líquido cefalorraquídeo que aumenta la respuesta a la hipoxia. Después de cuatro días, la reacción ventilatoria empieza a disminuir despacio, pero se requieren años de residencia a grandes altitudes para que se reduzca hasta el valor inicial. Si es que se alcanza.

La secreción de eritropoyetina aumenta pronto cuando se asciende a una gran altitud y luego disminuye un poco en los cuatro días siguientes, conforme la respuesta ventilatoria se incrementa y la PO_2 arterial se eleva. El incremento en los eritrocitos circulantes estimulado por la eritropoyetina inicia en dos a tres días y se sostiene mientras el sujeto permanezca a gran altitud.

También se observan cambios compensadores en los tejidos. Aumenta la cantidad de mitocondrias, las cuales constituyen el sitio de las reacciones oxidativas; la mioglobina se incrementa, lo cual facilita el desplazamiento de oxígeno a los tejidos. El contenido hístico de citocromo oxidasa también se eleva.

La eficacia del proceso de aclimatación se comprueba por la presencia de asentamientos humanos permanentes en los Andes y la cordillera del Himalaya, a alturas superiores a 5 500 m (18 000 pies). Los nativos de esas villas tienen tórax en tonel y policitemia marcada. Sus valores de PO_2 alveolar son bajos, pero en casi todos los demás aspectos, son notablemente normales.

RECUADRO CLÍNICO 35-4

Efectos tardíos de las grandes altitudes

Cuando llegan a un sitio a gran altitud, muchos individuos presentan “mal de montaña” transitorio. Este síndrome aparece 8 a 24 h después del arribo y dura cuatro a ocho días. Se caracteriza por cefalea, irritabilidad, insomnio, disnea, náusea y vómito. Se desconoce su causa, pero parece vincularse con edema cerebral. La PO_2 baja de las grandes altitudes causa dilatación arteriolar y si la autorregulación cerebral no se compensa, hay un aumento en la presión capilar que favorece la elevación de la trasudación de líquido hacia el tejido cerebral.

Dos síndromes más graves acompañan a las enfermedades de grandes altitudes: **el edema cerebral de grandes alturas y el edema pulmonar de grandes alturas**.

En el primero, la fuga capilar del mal de montaña progresa a edema cerebral evidente con ataxia, desorientación y, en algunos casos, con coma y muerte por hernia encefálica a través de la tienda del cerebelo. El edema pulmonar de gran altitud es el edema “en parches” en los pulmones, el cual se acompaña de hipertensión pulmonar marcada que aparece a grandes altitudes. Se argumenta que ocurre porque no todas las arterias pulmonares tienen músculo liso suficiente para constreñirse en respuesta a la hipoxia, y en los capilares alimentados por esas arterias el aumento general en la presión arterial pulmonar induce elevación de la presión capilar que rompe las paredes de aquéllos (falla de tensión).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Todas las modalidades de enfermedad por gran altitud se benefician con el descenso a una menor altitud y con la administración del diurético acetazolamida. Este fármaco inhibe la anhidrasa carbónica, $PaCO_3$; esto estimula la respiración, aumenta la $PaCO_2$ y reduce la formación de líquido cefalorraquídeo. Cuando el edema cerebral es marcado, a menudo se proporcionan también grandes dosis de glucocorticoides. El mecanismo de acción de éstos se desconoce. En el edema pulmonar por gran altitud, es esencial la atención expedita con oxígeno y, si está disponible, una cámara hiperbárica. Ahora existen cámaras hiperbáricas portátiles en varias áreas de la montaña. También es útil la nifedipina, un bloqueador de los conductos de calcio que disminuye la presión arterial pulmonar.

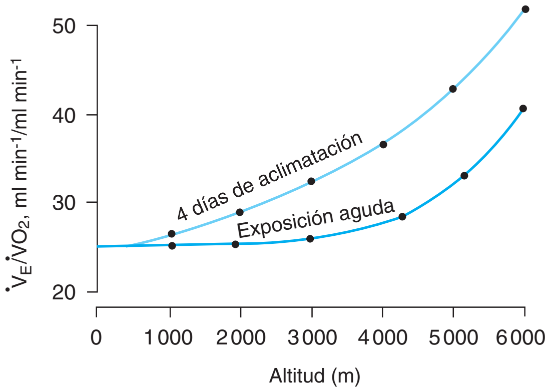


FIGURA 35-11 Efecto de la aclimatación en la respuesta ventilatoria a varias altitudes. $\dot{V}_E\dot{V}O_2$ es el equivalente ventilatorio, es decir, la proporción entre el volumen espirado por minuto ($\dot{V}_E$) y el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$). (Con autorización de Lenfant C, Sullivan K: Adaptation to high altitude. N Engl J Med 1971;284:1298.)

ENFERMEDADES QUE CAUSAN HIPOXEMIA

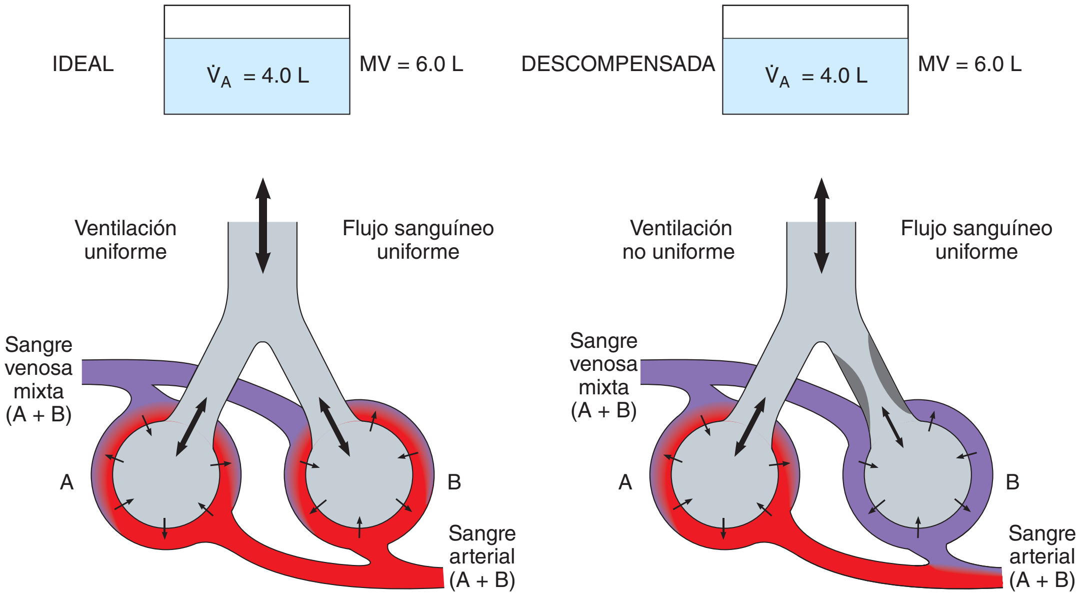
La hipoxemia es la presentación observada más a menudo en clínica. Las enfermedades que la causan pueden dividirse en aquéllas con deficiencia del aparato de intercambio gaseoso; aquéllas, como la cardiopatía congénita en la cual se desvían grandes cantidades de sangre del lado venoso de la circulación arterial, y aquellas donde falla la bomba respiratoria. La insuficiencia pulmonar ocurre cuando trastornos, como la fibrosis pulmonar, originan bloqueo alveolocapilar, o cuando hay desequilibrio entre ventilación y perfusión. La falla de la bomba se debe a la fatiga de los músculos respiratorios en trastornos en los cuales aumenta el trabajo respiratorio o en caso de diversos defectos mecánicos, como neumotórax u obstrucción bronquial que limitan la ventilación. Asimismo, la falla de la bomba tal vez sea resultado de anomalías en los mecanismos nerviosos que controlan la ventilación, como depresión de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo por morfina y otros fármacos. A continuación se describen algunas causas específicas de la hipoxemia.

DERIVACIONES VENOARTERIALES

Cuando una anomalía cardiovascular, como una malformación en el tabique interauricular permite que grandes cantidades de sangre venosa no oxigenada eviten el paso por los capilares pulmonares y diluyan la sangre oxigenada en las arterias sistémicas (“derivación de derecha a izquierda”), lo cual origina hipoxemia crónica y cianosis (**cardiopatía congénita cianótica**). La administración de oxígeno puro (100%) aumenta el contenido de oxígeno en el aire alveolar, pero ejerce poco efecto en la hipoxia por derivaciones venoarteriales; esto se debe a que la sangre venosa desoxigenada no tiene la oportunidad de llegar al pulmón para ser oxigenada.

DESEQUILIBRIO ENTRE VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN

Tal desequilibrio “en parches” es, por mucho, la causa más frecuente de hipoxemia en situaciones clínicas. En enfermedades que impiden la ventilación de algunos alveolos, la proporción entre ventilación y flujo sanguíneo en distintas partes de los pulmones determina la magnitud del declive en la PO_2 arterial.



	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	2.0	2.0	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	0.8	0.8	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	97.4	97.4	97.4
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0

	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	3.2	0.8	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	1.3	0.3	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	98.2	91.7	95.0
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	106.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	84.0

FIGURA 35-12 Comparación de las relaciones entre ventilación y flujo sanguíneo en los estados de salud y de enfermedad. Izquierda: relación "ideal" ventilación-flujo sanguíneo. **Derecha:** ventilación no uniforme y flujo sanguíneo uniforme, descompensado. $\dot{V}_A$, ventilación alveolar; MV, volumen respiratorio por minuto. (Con autorización de Comroe JH Jr., et al: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

Si hay perfusión en los alveolos no ventilados, la parte del pulmón con flujo sanguíneo, pero sin ventilación, en realidad es una derivación de derecha a izquierda que vacía sangre no oxigenada al lado izquierdo del corazón. Son más frecuentes los grados menores de desequilibrio en la ventilación-perfusión. En el ejemplo de la figura 35-12, el segmento de ventilación-perfusión equilibrado en la mitad izquierda ilustra una distribución uniforme durante todo el intercambio gaseoso. Sin embargo, cuando la ventilación no se encuentra en equilibrio con la perfusión, se compromete el intercambio de oxígeno.

Hay que destacar que los alveolos subventilados (B) tienen PO_2 alveolar baja, en tanto que los alveolos sobreventilados (A) tienen PO_2 alveolar alta, pero ambos tienen el mismo flujo sanguíneo. Sin embargo, la falta de saturación de la hemoglobina en la sangre que proviene de B no se compensa del todo por la mayor saturación de la sangre proveniente de A, ya que en condiciones normales la hemoglobina se halla casi saturada en los pulmones y una PO_2 arterial más alta agrega sólo un poco más de oxígeno a la hemoglobina del que ya transporta. Por consiguiente, la sangre arterial no se satura. Por otro lado, el contenido de dióxido de carbono en la sangre arterial casi siempre es normal en tales situaciones, ya que la pérdida adicional de dicho gas en las regiones demasiado ventiladas puede equilibrar la pérdida menor en las áreas hipoventiladas.

OTRAS FORMAS DE HIPOXIA

HIPOXIA ANÉMICA

La hipoxia causada por anemia no es tan grave en reposo, a menos que la deficiencia de hemoglobina sea marcada, ya que el 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos aumenta. Sin embargo, los pacientes anémicos pueden tener dificultad considerable durante el ejercicio por la capacidad limitada para aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos activos (fig. 35-13).

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

En el organismo se forman pequeñas cantidades de monóxido de carbono (CO) y es probable que este gas funcione como mensajero químico en el cerebro y otros sitios; en mayores cantidades, es tóxico. Fuera del cuerpo, este compuesto se forma por la combustión incompleta del carbono. Los griegos y los romanos lo usaban para ejecutar criminales; hoy en día, genera más muertes que cualquier otro gas. La intoxicación por monóxido de carbono se ha vuelto menos frecuente en Estados Unidos desde que el gas natural, que no contiene monóxido de carbono, sustituyó a los gases artificiales,

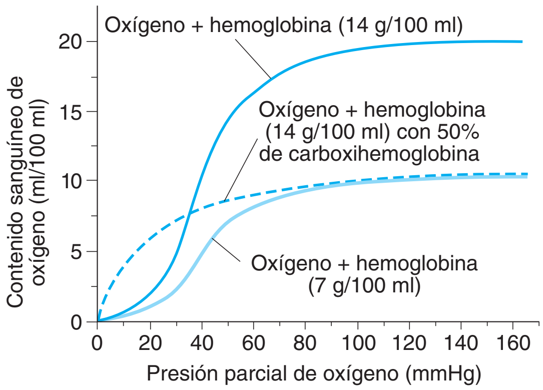


FIGURA 35-13 Efectos de la anemia y el monóxido de carbono (CO) en la unión de hemoglobina con oxígeno. Curva de disociación normal de oxihemoglobina (hemoglobina, 14 g/100 ml) comparada con anemia (hemoglobina, 7 g/100 ml) y con las curvas de disociación de oxihemoglobina en intoxicación con monóxido de carbono (50% de carboxihemoglobina). Nótese que la curva de intoxicación con monóxido de carbono se desvía a la izquierda en caso de anemia. (Con autorización de Leff AR, Schumacker PT: *Respiratory Physiology: Basics and Applications. Saunders*, 1993.)

como el de carbón, que contiene grandes cantidades de este compuesto. Sin embargo, el escape de las máquinas a gasolina contiene 6% o más de monóxido de carbono.

Este último es tóxico pues reacciona con la hemoglobina para formar **carboxihemoglobina** (**COHb**), la cual no capta oxígeno (fig. 35-13). La intoxicación por monóxido de carbono a menudo se lista como una modalidad de hipoxia anémica porque la cantidad de hemoglobina que puede transportar oxígeno está reducida, pero el contenido total de hemoglobina en sangre no se modifica con el monóxido de carbono. La afinidad de la hemoglobina por este último es 210 veces mayor que su afinidad por oxígeno, y la carboxihemoglobina libera el monóxido de carbono muy despacio. Una dificultad adicional es que en presencia de carboxihemoglobina, la curva de disociación de la oxihemoglobina (HbO_2) restante se desvía a la izquierda, lo cual disminuye la cantidad de oxígeno liberado. Por esta razón, un sujeto anémico con 50% de la cantidad normal de oxihemoglobina puede realizar un trabajo moderado, mientras un individuo con reducción de oxihemoglobina al mismo nivel por la formación de carboxihemoglobina presenta una incapacidad grave.

Debido a la afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, la formación de carboxihemoglobina ocurre cuando la PCO_2 alveolar es mayor de 0.4 mmHg. Sin embargo, la cantidad de carboxihemoglobina formada depende de la duración de la exposición al monóxido de carbono, de la concentración de éste en el aire inspirado y de la ventilación alveolar.

El CO es tóxico para los citocromos de los tejidos, pero la cantidad necesaria de dicho compuesto para intoxicar los citocromos es 1 000 veces mayor que la dosis letal; por tanto, la toxicidad hística no participa en la intoxicación clínica por monóxido de carbono.

Los síntomas de intoxicación con este último son los de cualquier tipo de hipoxia, en especial cefalea y náusea, pero la estimulación respiratoria es baja, ya que en la sangre arterial, la PO_2 permanece normal; por esto, los quimiorreceptores carotídeos y aórticos no se estimulan. El color rojo cereza de la carboxihemoglobina es visible en piel, lechos ungueales (tejido sobre el que descansan la uñas) y mucosas. La muerte se produce cuando cerca de 70 a 80% de la hemoglobina circulante se convierte en carboxihemoglobina. Los síntomas generados por la exposición crónica a concentraciones no letales de monóxido de carbono son los del daño cerebral progresivo, los cuales incluyen cambios mentales y a veces un estado similar al parkinsonismo.

El tratamiento de la intoxicación con monóxido de carbono consiste en terminación inmediata de la exposición y con apoyo ventilatorio adecuado, con respiración asistida en caso necesario. Es preferible la ventilación con oxígeno a aquélla con aire fresco, ya que el oxígeno acelera la disociación de la carboxihemoglobina. La oxigenación hiperbárica (véase más adelante) es útil en esta situación.

HIPOXIA ISQUÉMICA

La hipoxia isquémica, o hipoxia por estancamiento, se debe a la circulación lenta y es un problema en órganos, como riñones y corazón, durante el choque. El hígado y tal vez el cerebro se dañan con la hipoxia por hipoperfusión que hay en la insuficiencia cardiaca congestiva. El flujo sanguíneo pulmonar normal es muy alto y es necesaria la hipotensión prolongada para originar un daño significativo. No obstante, el colapso circulatorio prolongado puede ocasionar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS).

HIPOXIA HISTOTÓXICA

La hipoxia originada por la inhibición de los procesos oxidativos en los tejidos casi siempre resulta de la intoxicación por cianuro. El cianuro inhibe la oxidasa de citocromo y tal vez otras enzimas. El tratamiento de dicha intoxicación incluye azul de metileno o nitritos; éstos actúan mediante la formación de **metahemoglobina**, la cual luego reacciona con el cianuro para formar **cianometahemoglobina**, un compuesto no tóxico. Por supuesto, la intensidad del tratamiento con tales sustancias está limitada por la cantidad de metahemoglobina que puede formarse de manera segura. La oxigenación hiperbárica también es útil.

TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA CON OXÍGENO

La administración de mezclas gaseosas ricas en oxígeno tiene muy poco valor en la hipoxia por hipoperfusión, anémica o histotóxica porque lo único que puede lograrse de este modo es un aumento en la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre arterial. Esto también se aplica a la hipoxemia cuando se debe a la desviación de sangre venosa no oxigenada fuera de los pulmones. En otras modalidades de hipoxemia, el oxígeno es muy provechoso. Los regímenes terapéuticos que emplean una concentración de oxígeno menor de 100% son valiosos en las etapas aguda y crónica, y la utilización de oxígeno de esta forma las 24 h del día durante dos años disminuye significativativamente la mortalidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La toxicidad y las medidas terapéuticas con oxígeno se describen en el **Recuadro clínico 35-5**.

HIPERCAPNIA E HIPOCAPNIA

HIPERCAPNIA

Al principio, la retención de dióxido de carbono en el cuerpo (**hipercapnia**) estimula la respiración. La retención de mayores cantidades

RECUADRO CLÍNICO 35-5

Administración de oxígeno y toxicidad potencial

Resulta interesante que aunque el oxígeno es necesario para la vida de los organismos aerobios, también es tóxico. De hecho, está demostrado que el oxígeno al 100% tiene efectos tóxicos, no sólo en animales, sino también en bacterias, hongos, células animales en cultivo y plantas. La toxicidad parece deberse a la generación de algunas especies reactivas de oxígeno, incluidos el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Cuando se proporciona oxígeno al 80 a 100% en seres humanos por periodos de 8 h o más, las vías respiratorias se irritan, lo cual causa molestia retroesternal, congestión nasal, irritación faríngea y tos.

Algunos lactantes tratados con oxígeno por síndrome de insuficiencia respiratoria generan un trastorno caracterizado por quistes y densidades pulmonares (**displasia broncopulmonar**). Este síndrome quizá sea una manifestación de la toxicidad del oxígeno. Otra complicación en estos lactantes es la **retinopatía de la premadurez** (**fibroplasia retrolental**), que es la formación de tejido vascular opaco en los ojos que puede ocasionar alteraciones visuales graves. Los receptores retinianos maduran desde el centro a la periferia de la retina y utilizan cantidades considerables de oxígeno. Esto hace que la retina se vascularice de manera ordenada. El tratamiento con oxígeno antes que se complete la maduración, aporta el oxígeno necesario a los fotorreceptores y, por consiguiente, no se desarrolla el patrón vascular normal. La evidencia indica que este trastorno puede prevenirse o aminorarse con la administración de vitamina E, la cual genera un efecto antioxidante y, en animales, con inhibidores de la hormona del crecimiento.

La utilización de oxígeno al 100% a una presión alta acelera el inicio de la toxicidad por oxígeno, con la producción no sólo de irritación traqueobronquial, sino también de sacudidas musculares, "zumbido" en los oídos, mareo, crisis convulsivas y coma. La velocidad a la cual surgen estos síntomas es proporcional a la presión con la que se administra el oxígeno; por ejemplo, a cuatro atmósferas, los síntomas aparecen en 50% de los sujetos en 30 min, en tanto a seis atmósferas, se observan crisis convulsivas en unos cuantos minutos.

Por otro lado, la exposición a oxígeno al 100% a una presión de dos a tres atmósferas aumenta el oxígeno disuelto en la sangre arterial hasta el punto que la presión arterial de oxígeno es mayor de 2 000 mmHg y, la de oxígeno en los tejidos, de 400 mmHg. Si la exposición se limita a 5 h o menos con estas presiones, no hay efectos tóxicos del oxígeno. Por tanto, el tratamiento con **oxígeno hiperbárico** en tanques cerrados se usa para tratar enfermedades en las cuales no puede lograrse la mejoría en la oxigenación de los tejidos de otra manera. Su valor está demostrado en la intoxicación por monóxido de carbono, lesión hística inducida por radiación, gangrena gaseosa, anemia por pérdida sanguínea muy grave, úlceras diabéticas en las piernas y otras heridas con cicatrización lenta, así como en el rescate de colgajos cutáneos e injertos en los que la circulación es marginal. También es el tratamiento principal en la enfermedad por descompresión y la embolia gaseosa.

En pacientes hipercápnicos con insuficiencia pulmonar grave, el nivel de dióxido de carbono puede ser tan alto que deprime la respiración en lugar de estimularla. Algunos de estos sujetos sólo mantienen la respiración porque los quimiorreceptores carotídeos y aórticos impulsan el centro respiratorio. Si se retira el impulso hipóxico con el suministro de oxígeno, la respiración podría detenerse. Durante la apnea resultante, la PO_2 arterial disminuye, pero tal vez la respiración no se reanude, ya que la PCO_2 deprime el centro respiratorio. Por consiguiente, en esta situación el tratamiento con oxígeno debe iniciarse con cuidado.

produce síntomas por depresión del sistema nervioso central: confusión, disminución de la agudeza sensorial y, al final, coma, depresión respiratoria y muerte.

En los pacientes con estos síntomas, la PCO_2 es muy elevada y existe entonces acidosis respiratoria grave. Se excretan grandes cantidades de bicarbonato, pero es más lo que se reabsorbe, lo cual eleva el bicarbonato plasmático y compensa de manera parcial la acidosis.

El dióxido de carbono es tanto más soluble comparado con el oxígeno, por lo cual la hipercapnia rara vez constituye un problema en pacientes con fibrosis pulmonar. Sin embargo, ésta aparece en la desigualdad entre ventilación y perfusión, y también cuando por cualquier razón la ventilación alveolar es inadecuada en las diversas presentaciones de la falla de bomba. Se exacerba cuando la producción de dióxido de carbono aumenta. Por ejemplo, en pacientes febriles hay incremento de 13% en la generación de dióxido de carbono por cada incremento de 1°C en la temperatura, y el consumo elevado de carbohidratos aumenta la producción de dióxido de carbono por la elevación del cociente respiratorio. En situaciones normales, la ventilación alveolar se incrementa y se espira el dióxido de carbono adicional, pero se acumula cuando se afecta la ventilación.

HIPOCAPNIA

La **hipocapnia** es resultado de la hiperventilación. Durante la hiperventilación voluntaria, la PCO_2 arterial cae de 40 hasta 15 mmHg, mientras la PO_2 se eleva hasta 120 o 140 mmHg. Los efectos más duraderos de la hipocapnia se observan en pacientes neuróticos con hiperventilación crónica. El flujo sanguíneo cerebral debe reducirse 30% o más por el efecto constrictor directo de la hipocapnia en los vasos cerebrales. La isquemia cerebral causa vahído, mareo y parestesias. La hipocapnia también aumenta el gasto cardiaco. Tiene efecto constrictor directo en muchos vasos periféricos, pero deprime el centro vasomotor, por lo que la presión sanguínea casi siempre permanece sin cambios o sólo se incrementa un poco.

Otras consecuencias de la hipocapnia se deben a la alcalosis respiratoria relacionada, el pH sanguíneo aumenta a 7.5 o 7.6. El nivel plasmático de bicarbonato es bajo, pero la reabsorción de bicarbonato disminuye por la inhibición de la secreción de ácido renal por la PCO_2 baja. El nivel plasmático total de calcio no cambia, pero el de Ca^{2+} iónico plasmático disminuye y las personas con hipocapnia presentan espasmo carpopedal, signo de Chvostek y otros signos de tetania.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias de la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en aire y en sangre dictan el flujo neto de oxígeno hacia la sangre y de dióxido de carbono fuera de la sangre en el sistema pulmonar.
- La concentración de oxígeno en sangre depende de la cantidad disuelta (menor) y la porción unida (mayor) con la hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro subunidades y cada una puede unirse con el oxígeno. La unión cooperativa de hemoglobina con oxígeno también depende del pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).
- El dióxido de carbono en sangre se convierte pronto en ácido carbónico por la actividad de la anhidrasa carbónica. El dióxido de carbono también forma con facilidad compuestos carbamino con las proteínas sanguíneas (incluida la hemoglobina). La pérdida neta rápida de dióxido de carbono permite que más de éste se disuelva en la sangre.
- El pH plasmático es de 7.4. El descenso en el pH plasmático se denomina acidosis y el aumento se llama alcalosis.
  El cambio a corto plazo en PCO_2 arterial causado por disminución de la ventilación ocasiona acidosis respiratoria. La modificación a corto plazo de PCO_2 arterial por incremento de la ventilación produce alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica aparece cuando se agregan a la sangre ácidos fuertes y la alcalosis metabólica se produce cuando se agregan bases potentes a la sangre (o se extraen de la misma ácidos potentes).
- La compensación respiratoria de la acidosis o la alcalosis implica cambios respiratorios rápidos. Estos cambios modifican de manera efectiva la PCO_2 en el plasma. Los mecanismos de compensación renal son mucho más lentos e incluyen secreción de hidrogeniones o reabsorción de bicarbonato.
- La hipoxia es la deficiencia de oxígeno en los tejidos; tiene fuertes consecuencias en los ámbitos celular, hístico y orgánico; puede alterar los factores de transcripción celular y, por tanto, la expresión de proteínas; es capaz de modificar con rapidez la función cerebral y generar síntomas similares a los del alcohol (p. ej., mareo, alteración de la función mental, somnolencia, cefalea), y quizás afecte la ventilación. La hipoxia a largo plazo puede producir muertes celular e hística.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La mayor parte del dióxido de carbono transportado en la sangre
   A) está disuelto en el plasma.
   B) se encuentra en compuestos carbamino formados a partir de las proteínas plasmáticas.
   C) se halla en compuestos carbamino formados a partir de hemoglobina.
   D) está unido con cloro.
   E) se encuentra en el bicarbonato.
2. ¿Cuál de los siguientes tiene el mayor efecto en la propiedad de la sangre para transportar oxígeno?
   A) Capacidad de la sangre para disolver el oxígeno.
   B) Cantidad de hemoglobina en la sangre.
   C) El pH plasmático.
   D) Contenido de dióxido de carbono de los eritrocitos.
   E) Temperatura sanguínea.
3. De las ecuaciones siguientes: ¿cuál es la verdadera que corresponde al sistema?
   $$CO_2 + H_2O \rightleftarrows^{1} H_2CO_3 \rightleftarrows^{2} H^+ + HCO_3^-$$
   A) La reacción 2 es catabolizada por la anhidrasa carbónica.
   B) A causa de la reacción 2 disminuye el pH de la sangre durante la hiperventilación.
   C) La reacción 1 aparece en los eritrocitos.
   D) La reacción 1 aparece predominantemente en el plasma.
   E) Las reacciones se desplazan hacia la derecha de la curva cuando hay exceso de H^+ en los tejidos.
4. Al comparar las acidosis respiratoria y metabólica, ambas no descompensadas: ¿cuál de las aseveraciones siguientes es verdadera?
   A) El cambio del pH plasmático siempre es mayor en la acidosis respiratoria no compensada en comparación con la acidosis metabólica no compensada.
   B) No existe mecanismo de compensación de la acidosis respiratoria, mientras se cuenta con la compensación respiratoria para la acidosis metabólica.
   C) La acidosis respiratoria no compensada comprende cambios en $[HCO_3^-]$ plasmático en tanto que $[HCO_3^-]$ plasmático no cambia en la acidosis metabólica no compensada.
   D) La acidosis respiratoria no compensada se acompaña de cambios en la PCO_2 en tanto que en la acidosis metabólica no compensada la PCO_2 es constante.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, et al (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 2001;345:107.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Voelkel NF: High-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 2002;346:1607.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology*, 7th ed. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

West JB: *Respiratory Physiology*, 8th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

CAPÍTULO

36

Regulación de la respiración

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Localizar el complejo pre-Bötzinger y describir su función en la producción de la respiración espontánea.
- Identificar la ubicación y probables funciones de los grupos dorsal y ventral de las neuronas respiratorias, el centro neumotorácico y el centro apnéusico en el tallo encefálico.
- Numerar las funciones respiratorias específicas de los nervios vagos y los receptores respiratorios en el cuerpo carotídeo, el cuerpo aórtico y la superficie ventral del bulbo raquídeo.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias al aumento de las concentraciones de dióxido de carbono (CO_2) en el aire inspirado.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias a las concentraciones bajas de oxígeno (O_2) en el aire inspirado.
- Describir los efectos de cada uno de los factores no químicos que influyen en la respiración.
- Describir los efectos del ejercicio en la ventilación y el intercambio de oxígeno en los tejidos.
- Definir la respiración periódica y explicar su ocurrencia en varios estados patológicos.

INTRODUCCIÓN

La respiración espontánea surge por las descargas rítmicas de las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. Esta descarga depende por completo de impulsos nerviosos del cerebro; la respiración se detiene si la médula espinal se corta por arriba del origen de los nervios frénicos. Las descargas rítmicas del cerebro que producen la respiración están reguladas por modificaciones en la PO_2, la PCO_2 y la concentración de hidrogeniones (H^+), y este control químico de la respiración está complementado por varias influencias no químicas. En este capítulo, se describen las bases fisiológicas de tales fenómenos.

CONTROL NERVIOSO DE LA RESPIRACIÓN

SISTEMAS DE CONTROL

Dos mecanismos nerviosos separados regulan la respiración. Uno está encargado del control voluntario y el otro, del automático. El sistema voluntario se encuentra en la corteza cerebral y envía impulsos a las neuronas motoras respiratorias mediante los haces corticoespinales. El sistema automático está impulsado por un grupo de células marcapasos en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estas células activan neuronas motoras en la médula espinal cervical y torácica que inervan los músculos respiratorios. Los de la médula cervical estimulan el diafragma mediante los nervios frénicos y los de la médula torácica, hacen lo propio con los músculos intercostales externos. Sin embargo, los impulsos también llegan a la inervación de los músculos intercostales internos y otros músculos espiratorios.

Las neuronas motoras que llegan a los músculos espiratorios se inhiben cuando se activan aquellas que inervan a los músculos inspiratorios y viceversa. Aunque los reflejos espinales contribuyen a esta **inervación recíproca**, ésta se debe sobre todo a la actividad de las vías descendentes. Los impulsos de dichas vías excitan a los agonistas e inhiben a los antagonistas. La única excepción a la inhibición recíproca es una ligera actividad en los axones frénicos durante un periodo corto después de la inspiración. Al parecer, la función de esta eferencia posinspiratoria es frenar la recuperación elástica de los pulmones y suavizar la respiración.

SISTEMAS BULBARES

Los principales componentes del **generador del patrón de control respiratorio** encargados de la respiración automática se localizan en el bulbo raquídeo. La respiración rítmica se inicia en un pequeño grupo de células marcapasos acopladas mediante sinapsis en el **complejo pre-Bötzinger** (pre-BÖTC) a ambos lados de la médula, entre el núcleo ambiguo y el núcleo reticular lateral (fig. 36-1). Tales neuronas descargan de manera rítmica y generan descargas rítmicas en las neuronas motoras frénicas, las cuales se abolen con la sección entre el complejo pre-Bötzinger y dichas neuronas motoras. Asimismo, ellas establecen contacto con los núcleos hipoglosos y la lengua participa en la regulación de la resistencia de la vía respiratoria.

Las neuronas del complejo pre-Bötzinger producen descargas rítmicas en preparaciones de cortes cerebrales *in vitro* y, si las secciones sufren hipoxia, la descarga cambia a una relacionada con el jadeo. La adición de cadmio a estos cortes cerebrales causa patrones ocasionales de descarga parecidos a suspiros. Dichas neuronas tienen receptores NK1 y opioides μ e, *in vivo*, la sustancia P estimula la respiración, pero los opioides la inhiben. La depresión respiratoria es un efecto colateral que limita el uso de los opioides en el tratamiento del dolor. Sin embargo, hoy se sabe que existen receptores $5HT_4$ en el complejo pre-Bötzinger y el tratamiento con agonistas $5HT_4$ antagoniza el efecto inhibidor de los opioides en la respiración en animales de experimentación, sin bloquear su efecto analgésico.

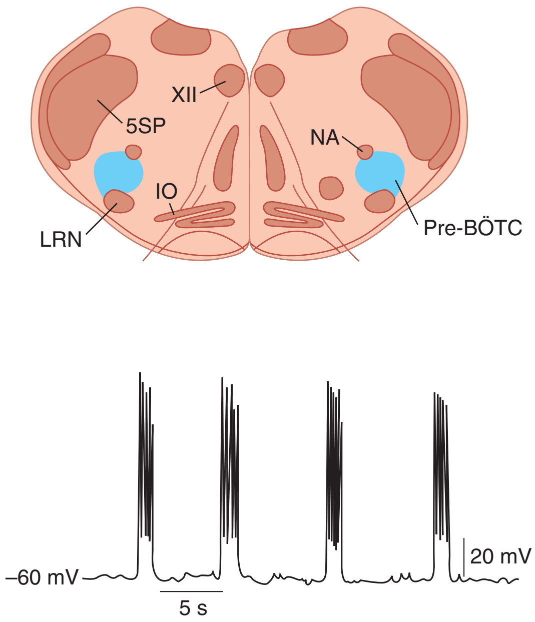


FIGURA 36-1 Células marcapaso en el complejo pre-Bötzinger (pre-BÖTC). Arriba: diagrama anatómico del pre-BÖTC de una rata en etapa neonatal. **Abajo:** muestra del trazo de descargas rítmicas de las neuronas en el complejo pre-Bötzinger de un corte cerebral de rata neonatal. IO, oliva inferior; LRN, núcleo reticular lateral; NA, núcleo ambiguo; XII, núcleo del XII par craneal; 5SP, núcleo espinal del nervio trigémino. (Modificada de Feldman JC, Gray PA: Sighs and gasps in a dish. Nat Neurosci 2000;3:531.)

Además, se conocen grupos dorsal y ventral de neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo (fig. 36-2). No obstante, las lesiones de dichas neuronas no suprimen la actividad respiratoria; al parecer, éstas se proyectan a las neuronas marcapaso pre-Bötzinger.

INFLUENCIAS PONTINAS Y VAGALES

Aunque la descarga rítmica de las neuronas bulbares encargadas de la respiración es espontánea, se modifica por influencia de neuronas en la protuberancia y las aferentes del vago provenientes de receptores en las vías respiratorias y en los pulmones. Un área conocida como **centro neumotáxico** en los núcleos parabraquial medial y de Kölliker-Fuse de la región dorsolateral de la protuberancia contiene neuronas que se activan durante la inspiración y otras que lo hacen en el curso de la espiración. Cuando esta área se daña, la respiración se vuelve más lenta y el volumen por latido aumenta; cuando los nervios vagos también se cortan en animales anestesiados, ocurren espasmos inspiratorios prolongados semejantes a la pausa respiratoria (**apneusia**; sección B, fig. 36-2). Se desconoce la función normal del centro neumotáxico, pero tal vez participe en el cambio entre la inspiración y la espiración.

El estiramiento de los pulmones durante la inspiración inicia impulsos en las fibras vagales pulmonares aferentes, que inhiben la descarga inspiratoria. Por tal razón, la profundidad de la inspiración se incrementa después de la vagotomía (fig. 36-2) y hay apneusia cuando se cortan los nervios vagos después del daño al centro neumotáxico. La actividad de la retroalimentación vagal no altera la velocidad de elevación de la actividad nerviosa en las neuronas motoras respiratorias (fig. 36-3).

Si la actividad de las neuronas inspiratorias aumenta en animales intactos, se incrementa la frecuencia y la profundidad de la respiración. Dicha profundidad se eleva porque los pulmones se estiran en mayor medida antes que la magnitud de la actividad vagal y del centro neumotáxico sea suficiente para contrarrestar la descarga más intensa de las neuronas inspiratorias. La frecuencia respiratoria aumenta porque la posdescarga de las aferentes vagales y tal vez las neumotáxicas hacia el bulbo raquídeo se contrarrestan con rapidez.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA

Un incremento en la PCO_2 o la concentración de hidrogeniones en sangre arterial, o un descenso de la PO_2 aumenta el grado de actividad de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo; los cambios en sentido contrario tienen efecto inhibidor. Los efectos de las variaciones en la química sanguínea sobre la ventilación están mediados por los **quimiorreceptores** respiratorios, los cuerpos carotídeos y aórticos, así como los grupos de células en el bulbo raquídeo y en otros sitios sensibles a los cambios en la química sanguínea. Se ini-

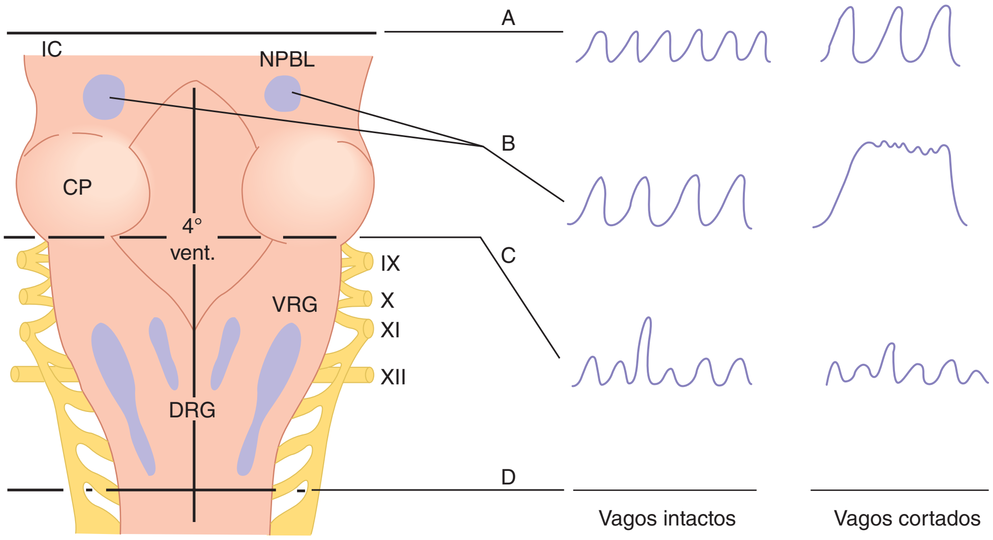


FIGURA 36-2 Neuronas respiratorias en el tallo encefálico. Vista dorsal del tallo encefálico; se retiró el cerebelo. Se muestran los efectos de varias lesiones y secciones del tallo encefálico; los trazos del espirómetro a la derecha indican la profundidad y la frecuencia respiratorias. Si se introduce una lesión en D, la respiración cesa. Se muestran los efectos de cortes más altos, con y sin sección de nervios vagos (véase el texto para obtener detalles). DRG, grupo dorsal de neuronas respiratorias; VRG, grupo ventral de neuronas respiratorias; NPBL, núcleo parabraquial (centro neumotáxico); 4° vent., cuarto ventrículo; IC, colículo inferior; CP, pedúnculo cerebelar medio. Los números romanos identifican los pares craneales. (Modificada a partir de Mitchell RS, Berger A: State of the art: Review of neural regulation of respiration. Am Rev Respir Dis 1975;111:206.)

cian los impulsos que estimulan el centro respiratorio. A esto se superpone el **control químico de la respiración** básico, otras aferentes aportan controles no químicos que afectan la respiración en situaciones particulares (cuadro 36-1).

CONTROL QUÍMICO DE LA RESPIRACIÓN

Los mecanismos reguladores químicos ajustan la ventilación de tal manera que en estados normales, la PCO_2 alveolar se mantiene constante, se combaten los efectos del exceso de hidrogeniones en sangre y la PO_2 se eleva cuando disminuye a un nivel que pudiera ser peligroso. El volumen respiratorio por minuto es proporcional a la tasa metabólica, pero el vínculo entre el metabolismo y la ventilación es el dióxido de carbono, no el oxígeno. Los receptores de los cuerpos carotídeos y aórticos se estimulan por el aumento de la PCO_2 o la concentración de hidrogeniones en la sangre arterial, o por el descenso de la PO_2. Después de la desnervación de los quimiorreceptores carotídeos, se suprime la respuesta a un decremento en la PO_2; el efecto predominante de la hipoxia después de la desnervación de los cuerpos carotídeos es una depresión directa del centro respiratorio. La respuesta a los cambios en la concentración sanguínea arterial de hidrogeniones en el intervalo de pH de 7.3 a 7.5 también se destruye, aunque los cambios más intensos pueden tener

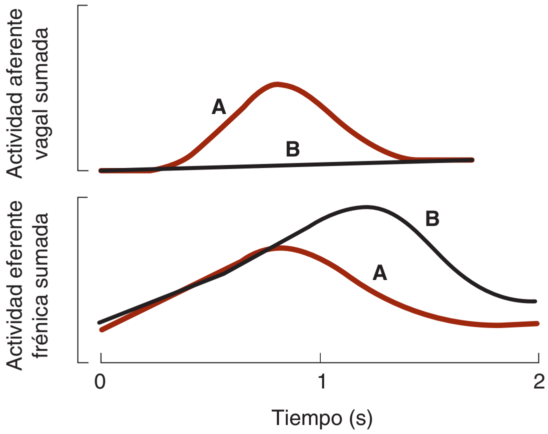


FIGURA 36-3 Las fibras vagales aferentes inhiben la descarga respiratoria. Registros superpuestos de dos respiraciones: (**A**) con y (**B**) sin actividad aferente vagal de retroalimentación de los receptores de estiramiento en los pulmones. Nótese que la velocidad de incremento en la actividad del nervio frénico que llega al diagrama no se modifica, pero la descarga se prolonga en ausencia de señales vagales.

CUADRO 36-1 Estímulos que afectan al centro respiratorio

Control químico
CO_2 (mediante concentración de H^+ en LCR y líquido intersticial cerebral)
$\left.\begin{matrix}O_2\\H^+\end{matrix}\right\}$ (mediante los cuerpos carotídeos y aórticos)
Control no químico
Aferentes vagales de receptores en las vías respiratorias y pulmones
Aferentes de la protuberancia, el hipotálamo y el sistema límbico
Aferentes de propioceptores
Aferentes de barorreceptores: arteriales, auriculares, ventriculares, pulmonares

algún efecto. Por otro lado, la reacción a los cambios en la PCO_2 arterial sólo se altera un poco; ésta se reduce no más de 30 a 35%.

CUERPOS CAROTÍDEOS Y AÓRTICOS

Hay un cuerpo carotídeo cerca de la bifurcación carotídea en ambos lados y casi siempre se observan dos o más cuerpos aórticos cerca del cayado aórtico (fig. 36-4). Cada cuerpo (**glomo**) carotídeo y aórtico contiene islas de dos tipos de células: I y II, que se encuentran rodeadas por capilares sinusoidales fenestrados. Las **células del glomo** o tipo I están muy relacionadas con terminaciones cóncavas en los nervios aferentes (fig. 36-5). Las células del glomo se parecen a las células cromafines suprarrenales; presentan densos gránulos centrales que contienen catecolaminas, que se liberan por la exposición a hipoxia y cianuro. Las células se estimulan por la hipoxia y parece que el principal transmisor es la dopamina, la cual estimula las terminaciones nerviosas mediante los receptores D_2. Las células tipo II son parecidas a las gliales y cada una rodea a cuatro a seis células tipo I. La función de las células tipo II no está completamente definida.

Fuera de la cápsula de cada cuerpo, las fibras nerviosas adquieren una vaina de mielina, pero sólo miden 2 a 5 μm de diámetro y conducen a una velocidad relativamente lenta de 7 a 12 m/s. Las aferentes de los cuerpos carotídeos ascienden al bulbo raquídeo por el seno carotídeo y los nervios glosofaríngeos; las células de los cuerpos aórticos ascienden por los vagos. Los estudios en los que se aísla un cuerpo carotídeo y se perfunde mientras se registra la actividad de sus fibras nerviosas aferentes, muestran la aparición de un aumento gradual en el tránsito de los impulsos de estas fibras aferentes conforme disminuye la PO_2 o aumenta la PCO_2 de tales fibras (fig. 36-6).

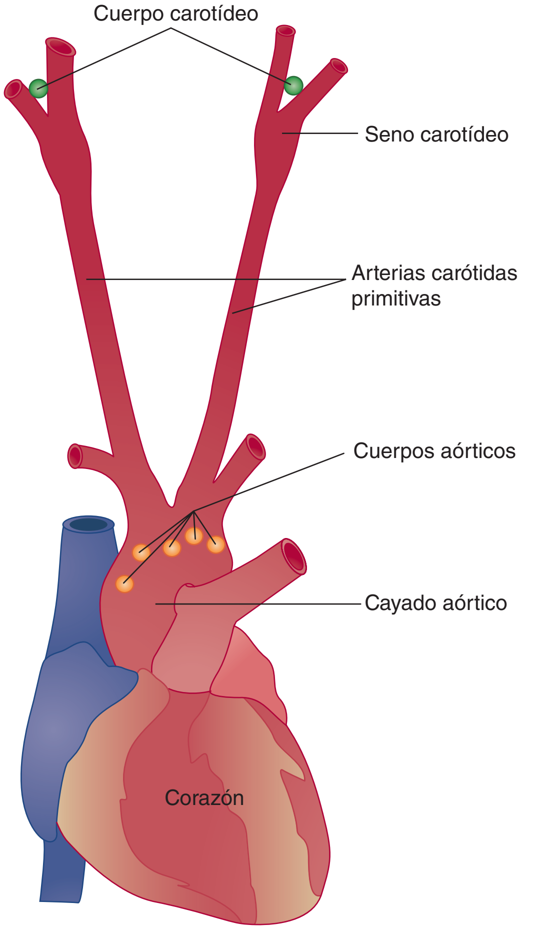


FIGURA 36-4 Sitio en que están los cuerpos carotídeos y aórticos. Los cuerpos carotídeos están cerca de un gran barorreceptor arterial que es el seno carotídeo. Los cuerpos aórticos se señalan cerca del cayado aórtico.

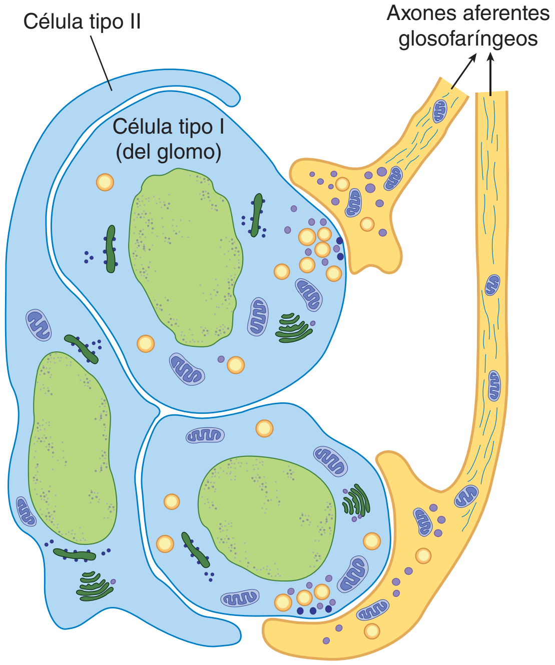


FIGURA 36-5 Organización del cuerpo carotídeo. Las células tipo I (del glomo) contienen catecolaminas. Cuando se exponen a la hipoxia, liberan sus catecolaminas, que estimulan las terminaciones cóncavas de las fibras nerviosas del seno carotídeo en el nervio glosofaríngeo. Las células tipo II similares a las gliales rodean a las células tipo I; es probable que éstas tengan función de soporte.

Las células del glomo tipo I tienen conductos de potasio sensibles al oxígeno, cuya conductancia se reduce en proporción al grado de hipoxia al que se exponen. Esto disminuye la salida de iones potasio (K^+), despolariza la célula e induce entrada de iones calcio (Ca^{2+}),

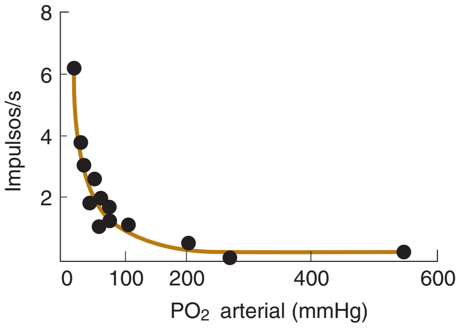


FIGURA 36-6 Efecto de la PCO_2 en las descargas del nervio aferente. Se grafica la velocidad de descarga de una sola fibra aferente del cuerpo carotídeo (*puntos*) con varias PO_2 y se adapta a una línea. Se observa aumento marcado en la velocidad de descarga conforme la PO_2 cae por debajo de los niveles de reposo normales (o sea, cerca de 100 mmHg). (Por cortesía de S. Sampson.)

sobre todo por los conductos de calcio tipo L. La entrada de calcio inicia potenciales de acción y liberación de transmisor, con la excitación subsiguiente de las terminaciones nerviosas aferentes. El músculo liso de las arterias pulmonares posee conductos de potasio similares sensibles al oxígeno, que median la vasoconstricción causada por la hipoxia. Esto contrasta con las arterias sistémicas, que contienen conductos de potasio dependientes de trifosfato de adenosina (ATP); ellos hacen posible mayor salida de iones potasio con la hipoxia y, por consiguiente, inducen vasodilatación en lugar de vasoconstricción.

El flujo sanguíneo de cada 2 mg del cuerpo carotídeo es cercano a 0.04 ml/min, o 2 000 ml/100 g de tejido por minuto, en comparación con un flujo sanguíneo de 54 ml o 420 ml por 100 g/min en el cerebro y los riñones, respectivamente. Como el flujo sanguíneo por unidad de tejido es enorme, las necesidades de oxígeno de las células pueden satisfacerse en gran medida sólo con el oxígeno disuelto. Por tanto, los receptores no se estimulan en estados patológicos, como anemia o intoxicación por monóxido de carbono, en los que la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre que llega a los receptores suele ser normal, aunque el oxígeno combinado en la sangre esté muy disminuido. Los receptores se estimulan cuando la PO_2 arterial es baja y si disminuye la cantidad de oxígeno que llega a los receptores por unidad de tiempo a causa de estasis vascular. El cianuro también genera estimulación potente, ya que impide la utilización del oxígeno en los tejidos. En dosis suficientes, la nicotina y la lobelina activan los quimiorreceptores. Asimismo, hay informes de que la infusión de potasio aumenta la velocidad de descarga en las aferentes de los quimiorreceptores, y este incremento tal vez contribuya a la hiperpnea inducida por el ejercicio.

Por su ubicación anatómica, los cuerpos aórticos no se han estudiado con tanto detalle como los carotídeos. Es probable que sus respuestas sean similares, pero de menor magnitud. En seres humanos con extirpación de los cuerpos carotídeos, pero con los aórticos intactos, las respuestas son las mismas comparadas con la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos en animales: poco cambio de la ventilación en reposo, pero pérdida de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y reacción ventilatoria al dióxido de carbono reducida 30%.

En las vías respiratorias, se encuentran los cuerpos neuroepiteliales, que están compuestos por cúmulos inervados de células que contienen amina. Tales células tienen una corriente de potasio ionizado hacia el exterior que se reduce con la hipoxia, lo cual se esperaría que generara despolarización. Sin embargo, se desconoce la función de estas células sensibles a la hipoxia porque, como se indicó antes, la eliminación de los cuerpos carotídeos solos elimina la respuesta respiratoria a la hipoxia.

QUIMIORRECEPTORES EN EL TALLO ENCEFÁLICO

Los quimiorreceptores que median la hiperventilación producida por aumento en la PCO_2 arterial después de la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos, se localizan en el bulbo raquídeo y se llaman **quimiorreceptores bulbares**. Están separados de las neuronas respiratorias dorsales y ventrales, y se sitúan en la superficie ventral del bulbo raquídeo (fig. 36-7). La evidencia reciente indica que los quimiorreceptores adicionales se encuentran en la vecindad del núcleo del haz solitario, el locus cerúleo y el hipotálamo.

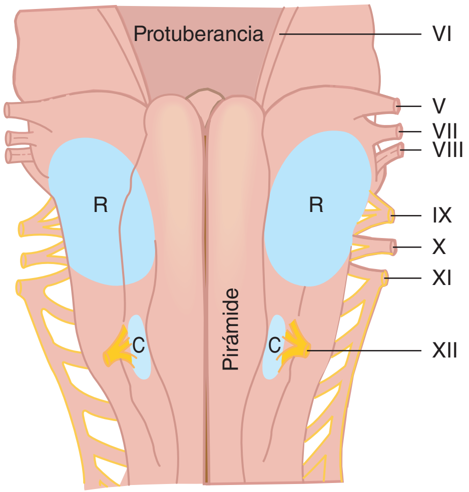


FIGURA 36-7 **Áreas quimiosensibles rostral (R) y caudal (C) en la superficie ventral del bulbo raquídeo.** Para mejor identificación, se han señalado a los pares craneales, la pirámide y la protuberancia.

Los quimiorreceptores vigilan la concentración de hidrogeniones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), incluido el líquido intersticial cerebral. El dióxido de carbono penetra con cierta facilidad las membranas, también la barrera hematoencefálica, en tanto que los hidrogeniones y el bicarbonato (HCO_3^-) las atraviesan despacio. El dióxido de carbono que ingresa al cerebro y al líquido cefalorraquídeo se hidrata pronto. El H_2CO_3 se disocia, por lo que la concentración local de los hidrogeniones se eleva. La concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral es paralela a la PCO_2 arterial. Los cambios experimentales en la PCO_2 del líquido cefalorraquídeo tienen efectos menores y variables en la respiración, siempre que la concentración de hidrogeniones se mantenga constante, pero cualquier incremento en dicha concentración en el líquido cefalorraquídeo estimula la respiración. La magnitud de la estimulación es proporcional al aumento en la concentración de hidrogeniones. Por tanto, los efectos del dióxido de carbono en la respiración se deben sobre todo a su desplazamiento hacia el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral, donde aumenta la cifra de hidrogeniones y estimula los receptores sensibles a los iones hidrógeno.

RESPUESTAS VENTILATORIAS A LOS CAMBIOS EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

En la acidosis metabólica generada, por ejemplo por acumulación de cuerpos cetónicos ácidos en la circulación de pacientes diabéticos, existe una estimulación respiratoria pronunciada (respiración de Kussmaul). La hiperventilación disminuye la PCO_2 alveolar ("expulsa el dióxido de carbono") y así produce un descenso compensador en la concentración sanguínea de hidrogeniones. Por el contrario, en la alcalosis metabólica causada, por ejemplo, por el vómito prolongado con pérdida de ácido clorhídrico, la ventilación se deprime y la PCO_2 se eleva, lo cual incrementa la concentración de hidrogeniones hacia el valor normal. Si hay un aumento ventilatorio que no se deba al aumento de la concentración arterial de hidrogeniones, la caída de la PCO_2 reduce la concentración de éstos por debajo de lo normal (**alcalosis respiratoria**); por el contrario, la hipoventilación que no es consecutiva a la disminución de la concentración plasmática de hidrogeniones, causa **acidosis respiratoria**.

RESPUESTAS VENTILATORIAS AL DIÓXIDO DE CARBONO

La PCO_2 arterial normal se conserva en 40 mmHg. Cuando la PCO_2 arterial se eleva a causa del aumento en el metabolismo, se estimula la ventilación y se incrementa la velocidad de excreción pulmonar de dióxido de carbono hasta que la PCO_2 se normaliza, lo cual termina con el estímulo. La operación de este mecanismo de retroalimentación conserva la excreción y la producción de dióxido de carbono en equilibrio.

Cuando se inhala una mezcla de gas que contiene CO_2, la presión alveolar de este compuesto se eleva, lo cual aumenta la PCO_2 arterial y estimula la ventilación en cuanto la sangre que contiene más dióxido de carbono llega al bulbo raquídeo. La eliminación de este último gas se incrementa y la PCO_2 alveolar regresa a la normalidad. Por tal razón, las elevaciones grandes en la PCO_2 del gas inspirado (p. ej., 15 mmHg) generan aumentos relativamente pequeños en la PCO_2 alveolar (p. ej., 3 mmHg). Sin embargo, esta última no regresa a lo normal y se alcanza un nuevo equilibrio en el que se encuentra un poco elevada y la hiperventilación persiste, siempre que se inhale dióxido de carbono. La relación lineal entre el volumen respiratorio por minuto y la PCO_2 alveolar se muestra en la figura 36-8.

Por supuesto que esta linealidad tiene un límite superior. Cuando la PCO_2 del gas inspirado está cerca de la PCO_2 alveolar, la eliminación de este gas se vuelve difícil. Cuando el contenido de dióxido de carbono en el gas inspirado es mayor de 7%, las PCO_2 alveolar y arterial empiezan a incrementarse de manera súbita a pesar de la hiperventilación. La acumulación resultante de dióxido de carbono en el organismo (**hipercapnia**) deprime al sistema nervioso central, incluido el centro respiratorio; ocurre cefalea, confusión y, al final, coma (**narcosis por dióxido de carbono**).

RESPUESTA VENTILATORIA A LA DEFICIENCIA DE OXÍGENO

Si el contenido de oxígeno del aire inspirado disminuye, el volumen ventilatorio por minuto aumenta. La estimulación es ligera cuando la PO_2 en el aire inspirado es mayor de 60 mmHg y sólo hay una estimulación marcada con cifras menores de PO_2 (fig. 36-9). Sin embargo, cualquier disminución en la PO_2 arterial por debajo de 100 mmHg causa incremento en la descarga de los nervios de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico. Hay dos razones por las que este incremento en el tránsito de impulsos no aumenta la ventilación en cualquier medida en personas normales, hasta que la PO_2 es menor de 60 mmHg. Primero, como la hemoglobina es un ácido más débil que la oxihemoglobina (HbO_2), existe un leve descenso en la concentración de hidrogeniones en sangre arterial cuando la PO_2 arterial se halla menos saturada con oxígeno. La disminución en la concentración de hidrogeniones tiende a inhibir la respiración. Además, cualquier incremento en la ventilación que ocurra reduce la PCO_2 alveolar, y esto también tiende a impedir la respiración. Por tanto, los efectos estimulantes de la hipoxia en la ventilación no son muy manifiestos hasta que se tornan lo bastante fuertes para rebasar los efectos inhibidores contrarios de un declive en la concentración arterial de hidrogeniones y la PCO_2.

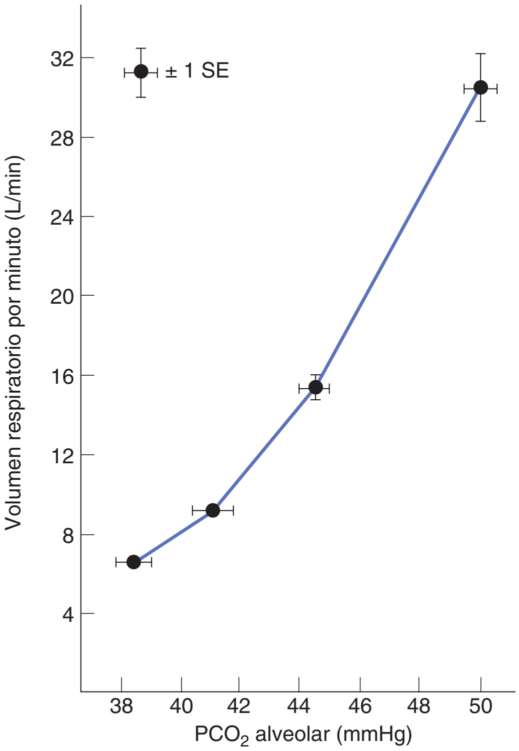


FIGURA 36-8 Respuestas de sujetos normales a la inhalación de oxígeno (O_2) y 2, 4 y 6% de dióxido de carbono (CO_2). El aumento relativamente lineal en el volumen respiratorio por minuto como respuesta al dióxido de carbono elevado se debe a un aumento tanto en la profundidad como en la frecuencia respiratoria. (Con autorización de Lambertsen CJ. En: *Medical Physiology*, 13th ed. Mountcastle VB [ed.]. Mosby, 1974.)

En la figura 36-10 se muestran los efectos ventilatorios del descenso de la PO_2 alveolar mientras se conserva constante la PCO_2 alveolar. Cuando esta última se estabiliza en un nivel de 2 a 3 mmHg por arriba de lo normal, existe una relación inversa entre la ventilación y la PO_2 alveolar, incluso en el intervalo de 90 a 110 mmHg, pero cuando la PCO_2 alveolar se fija en valores menores de lo normal, la hipoxia no estimula la ventilación hasta que la PO_2 alveolar caiga por debajo de 60 mmHg.

EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA CURVA DE RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Cuando se realiza el experimento contrario; es decir, cuando la PO_2 se mantiene constante mientras se prueba la respuesta a cantidades variables de dióxido de carbono inspirado, se obtiene una reacción lineal (fig. 36-11). Si se valora la respuesta de dióxido de carbono a distintos valores fijos de PO_2, la pendiente de la curva de respuesta cambia, se hace más marcada si disminuye la PO_2 alveolar. En otras palabras, la hipoxia vuelve al individuo más sensible a los aumentos en la PCO_2 arterial. Sin embargo, no se modifica el nivel de PCO_2 alveolar en el que las curvas de la figura 36-11 se cruzan. En la persona normal, esta cifra umbral está justo debajo de la PCO_2 alveolar

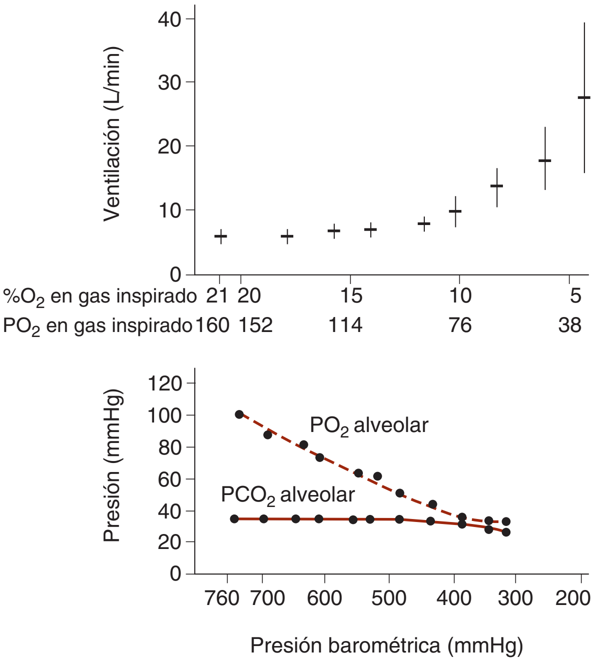


FIGURA 36-9 **Arriba:** volumen respiratorio promedio por minuto durante la primera media hora después de exposición a gases que contienen diversas cantidades de oxígeno (O_2). Hay cambios marcados en la ventilación con valores de PO_2 menores de 60 mmHg. En cada caso, la línea horizontal indica la media; la barra vertical señala una desviación estándar. **Abajo:** valores de PO_2 y PCO_2 alveolares cuando se respira aire a diversas presiones barométricas. Las dos gráficas están alineadas para que la PO_2 de las mezclas inspiradas de gases en la gráfica superior corresponda con la PO_2 con varias presiones barométricas en la gráfica inferior. (Cortesía de RH Kellogg.)

normal, lo cual indica que en condiciones habituales hay un "impulso del dióxido de carbono" ligero, pero definitivo, en el área respiratoria.

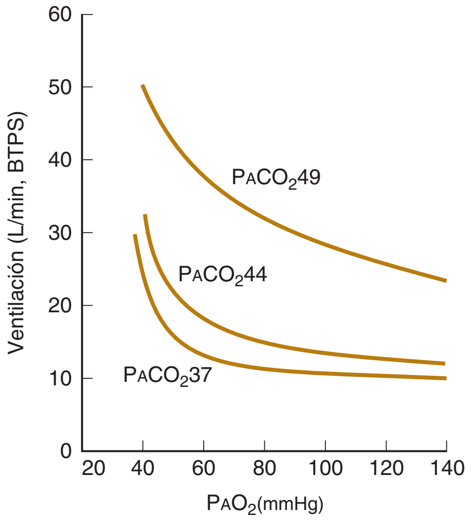


FIGURA 36-10 **Ventilación con varios valores de PO_2 alveolar cuando la PCO_2 se mantiene constante en 49, 44 o 37 mmHg.** Nótese el efecto drástico de la P_{AO_2} en la respuesta ventilatoria cuando la P_{ACO_2} se incrementa por arriba de lo normal. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua. (Datos de Loeschke HH y Gertz KH.)

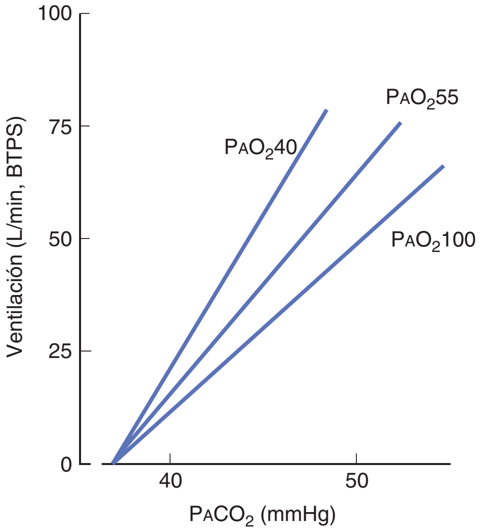


FIGURA 36-11 **Desplegado de líneas que muestra las curvas de respuesta de dióxido de carbono (CO_2) con varios valores fijos de PO_2 alveolar.** La P_{AO_2} baja produce una respuesta más sensible a la P_{ACO_2}. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua.

EFECTO DE LOS HIDROGENIONES EN LA RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Los efectos estimulantes de los hidrogeniones y el dióxido de carbono en la respiración parecen ser aditivos y no complejamente interrelacionados, como los de dióxido de carbono y el oxígeno. En la acidosis metabólica, las curvas de respuesta al dióxido de carbono son similares a las de la figura 36-11, salvo que se desvían a la izquierda. En otras palabras, aparece una estimulación respiratoria de la misma magnitud con cifras arteriales más bajas de PCO_2. Se calcula que la curva de respuesta del dióxido de carbono se desvía 0.8 mmHg a la izquierda por cada nanomol de aumento en los hidrogeniones arteriales. Se elimina cerca de 40% de la reacción ventilatoria al dióxido de carbono si se previene el aumento del hidrogenión arterial causado por este gas. Como se indicó antes, tal vez el 60% restante se deba al efecto del dióxido de carbono en el líquido espinal o a la concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral.

PAUSA RESPIRATORIA

La respiración puede inhibirse por control voluntario por algún tiempo, pero al final se vence este control. El punto en el que la respiración ya no puede impedirse de forma voluntaria se llama **punto de quiebre**. Éste se debe al aumento de la PCO_2 arterial y al descenso de la PO_2. Las personas pueden detener la respiración más tiempo luego de eliminar los cuerpos carotídeos. La respiración de oxígeno al 100% antes de detener la respiración eleva la PO_2 al principio, por lo que el punto de quiebre se retrasa. Lo mismo se aplica a la hiperventilación de aire ambiental, ya que se expulsa dióxido de carbono y la PCO_2 es más baja al principio. Al parecer hay factores reflejos o mecánicos que influyen en el punto de quiebre, ya que los sujetos que pausan la respiración lo más posible y luego respiran una mezcla gaseosa baja en oxígeno y alta en dióxido de carbono pueden detener la respiración por cerca de 20 s más. Los factores psicológicos también participan y los sujetos pueden interrumpir la respiración más tiempo cuando se les dice que su desempeño es muy bueno en comparación a cuando no se les dice.

INFLUENCIAS NO QUÍMICAS EN LA RESPIRACIÓN

RESPUESTAS MEDIADAS POR RECEPTORES EN VÍAS RESPIRATORIAS Y PULMONES

Los receptores de las vías respiratorias y los pulmones están inervados por fibras vagales mielinizadas y no mielinizadas. Estas últimas son fibras C. Los receptores inervados por las fibras mielinizadas a menudo se dividen en **receptores de adaptación lenta** y **receptores de adaptación rápida** con base en si la estimulación sostenida genera descarga prolongada o transitoria en las fibras nerviosas aferentes (cuadro 36-2). Se supone que el otro grupo de receptores consiste en terminaciones de fibras C y se clasifican en subgrupos pulmonar y bronquial según su ubicación.

El acortamiento de la inspiración que produce la actividad aferente vagal (fig. 36-3) está mediado por receptores de adaptación lenta, como los **reflejos de Hering-Breuer**. El reflejo de inflación de Hering-Breuer es un aumento en la duración de la espiración originado por la inflación pulmonar constante, y el reflejo de desinflación de Hering-Breuer corresponde al decremento en la duración de la espiración producido por la desinflación marcada de los pulmones. Como los receptores de adaptación rápida son estimulados por sustancias como la histamina, se les llama **receptores irritantes**. La activación de los receptores de adaptación rápida en la tráquea causa tos, broncoconstricción y secreción mucosa; la activación de los receptores de activación rápida en los pulmones tal vez ocasione hiperpnea.

Las terminaciones de las fibras C se hallan cerca de los vasos pulmonares y se les denomina receptores J (yuxtacapilares, *juxtacapillary* en inglés). Éstos se estimulan por la hiperinflación pulmonar, pero reaccionan también a la administración intravenosa o intracardiaca de sustancias, como la capsaicina. La reacción refleja generada es la apnea, seguida de respiración rápida, bradicardia e hipotensión (**quimiorreflejo pulmonar**). Se obtiene una respuesta similar con los receptores del corazón (**reflejo de Bezold-Jarisch** o **quimiorreflejo coronario**). La participación fisiológica de este reflejo es incierta, pero quizá se presente en estados patológicos, como congestión pulmonar o embolismo, en los cuales aquél se debe a sustancias endógenas.

TOS Y ESTORNUDO

La tos inicia con una inspiración profunda seguida de espiración forzada a través de la glotis cerrada. Esto aumenta la presión intrapleural a 100 mmHg o más. Luego, la glotis se abre de manera súbita, lo cual da lugar a la salida explosiva de aire a velocidades de hasta 965 km/h. El estornudo es un esfuerzo espiratorio similar con la glotis abierta todo el tiempo. Estos reflejos expulsan irritantes y conservan limpias las vías respiratorias. En el **Recuadro clínico 36-1** se consideran otros aspectos de la inervación en un caso especial.

AFERENTES DE LOS PROPIOCEPTORES

Algunos experimentos controlados de manera cuidadosa muestran que los movimientos activos y pasivos de las articulaciones estimulan la respiración, tal vez porque los impulsos en las vías aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones estimulan las neuronas inspiratorias. Posiblemente este efecto ayude a aumentar la ventilación durante el ejercicio. Otras vías aferentes se consideran en el **Recuadro clínico 36-2**.

CUADRO 36-2 **Receptores en las vías respiratorias y los pulmones**

Inervación vagal	Tipo	Localización en intersticio	Estímulo	Respuesta
Mielinizadas	Adaptación lenta	Entre las células de músculo liso (?)	Inflación pulmonar	Acortamiento del tiempo inspiratorio Reflejos de inflación y desinflación de Hering-Breuer Broncodilatación Taquicardia Hiperpnea
	Adaptación rápida	Entre las células epiteliales de las vías respiratorias	Hiperinflación pulmonar	Tos
			Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., histamina, prostaglandinas)	Constricción bronquial Secreción de moco
Fibras C no mielinizadas	Fibras C pulmonares Fibras C bronquiales	Cerca de los vasos sanguíneos	Hiperinflación pulmonar Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., histamina, prostaglandinas)	Apnea seguida de respiración rápida Constricción bronquial Bradicardia Hipotensión Secreción de moco

Modificado con autorización de Berger AJ, Hornbein TF: Control of respiration. En: *Textbook of Physiology*, 21st ed. Vol. 2 Patton HD, et al (eds.). Saunders, 1989.

RECUADRO CLÍNICO 36-1

Inervación pulmonar y pacientes con trasplantes de corazón y pulmón

El trasplante de corazón y pulmonar ya es un tratamiento establecido para la enfermedad pulmonar grave y otros padecimientos. En las personas con trasplante, la aurícula derecha del receptor se sutura con el corazón injertado y el corazón del donador no se inerva de nuevo; por ello, la frecuencia cardiaca en reposo es elevada. La tráquea del injerto se sutura a la del receptor, justo por arriba de la carina, y las fibras aferentes de los pulmones no crecen de nuevo. Por consiguiente, los pacientes saludables con trasplantes de corazón y pulmón brindan la oportunidad de valorar la función de la inervación pulmonar en la fisiología normal. Sus respuestas de tos a la estimulación traqueal son normales porque la tráquea permanece inervada, pero no existe respuesta de tos a la estimulación de las vías respiratorias. Los bronquios tienden a estar dilatados en mayor medida de lo normal. Además, aparece la cantidad normal de bostezos y suspiros, lo cual indica que éstos no dependen de la inervación pulmonar. Por último, existe ausencia de los reflejos de Hering-Breuer, pero el patrón respiratorio en reposo es normal, lo cual indica que estos reflejos no llevan a cabo una función importante en la regulación de la respiración en reposo en los seres humanos.

RECUADRO CLÍNICO 36-2

Aferentes de los "centros superiores"

El dolor y los estímulos emocionales afectan la respiración, por lo cual también debe haber aferentes del sistema límbico y el hipotálamo a las neuronas respiratorias en el tallo encefálico. Además, aunque la respiración no suele ser un fenómeno consciente, tanto la inspiración como la espiración están bajo el control voluntario. Las vías para el control voluntario pasan de la neocorteza a las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios, sin pasar por las neuronas bulbares.

Como el control voluntario y automático de la respiración se encuentran separados, la regulación automática a veces se interrumpe sin perder el control voluntario. La situación clínica resultante se llama "**maldición de Ondina**". En la leyenda alemana, Ondina era una ninfa acuática que tenía un amante mortal infiel. El rey de las ninfas del agua castigó al amante con una maldición que le arrebató todas sus funciones automáticas. En este estado, sólo podía sobrevivir si permanecía despierto y recordaba respirar. Al final, se quedó dormido por agotamiento y su respiración se detuvo.

Los pacientes con este intrigante trastorno casi siempre tienen poliomielitis bulbar o procesos patológicos que comprimen el bulbo raquídeo.

COMPONENTES RESPIRATORIOS DE LOS REFLEJOS VISCERALES

La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis durante el vómito, la deglución y los estornudos no sólo evita la aspiración de alimento hacia la tráquea, en el caso del vómito, también fija el tórax para que la contracción de los músculos abdominales aumente la presión intraabdominal. Hay cierre de la glotis e inhibición de la respiración similares durante el pujo voluntario y el involuntario.

El **hipo** constituye una contracción espasmódica del diafragma y otros músculos inspiratorios; esto origina una inspiración durante la cual la glotis se cierra de forma súbita. El cierre glótico es el causante de la sensación y el sonido característicos. El hipo ocurre en el feto dentro del útero y durante toda la vida extrauterina. Su función se desconoce. La mayoría de los episodios de hipo es de corta duración y a menudo responde a la pausa respiratoria u otras medidas que aumentan la PCO_2 arterial. El hipo intratable, que puede ser debilitante, a veces reacciona a los antagonistas de la dopamina y tal vez a algunos compuestos analgésicos de acción central.

El **bostezo** es un acto respiratorio peculiar "contagioso", cuyas bases e importancia fisiológicas se desconocen. Como el hipo, se observa en la vida intrauterina; existe en peces y tortugas, así como en los mamíferos. Ya se desacreditó la idea de que es necesario para aumentar el ingreso de oxígeno. Los alveolos hipoventilados presentan tendencia a colapsar y se sugirió que la inspiración profunda con estiramiento de los mismos previene el desarrollo de atelectasias. Sin embargo, en experimentos reales no pudo demostrarse que el bostezo tuviera un efecto preventivo de estas últimas. El bostezo aumenta el retorno venoso al corazón, lo cual beneficia la circulación; se sugirió que es una señal no verbal empleada para la comunicación entre monos en un grupo y podría argumentarse que a un nivel distinto, lo mismo se aplica a los seres humanos.

EFECTOS RESPIRATORIOS DE LA ESTIMULACIÓN EN LOS BARORRECEPTORES

Las fibras aferentes de los barorreceptores en senos carotídeos, cayado aórtico, aurículas y ventrículos relevan la información a las neuronas respiratorias, así como también a las neuronas vasomotoras e inhibidoras cardiacas en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estos receptores impiden la respiración, pero el efecto inhibidor es leve y tiene poca importancia fisiológica. En el estado de choque, la hiperventilación se debe a estimulación de los quimiorreceptores causada por acidosis e hipoxia consecutivas al estancamiento local del flujo sanguíneo; aquélla no está mediada por barorreceptores. La actividad de las neuronas inspiratorias influye en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, y la actividad de las áreas vasomotora y cardiaca del bulbo raquídeo quizá cause efectos menores en la respiración.

EFECTOS DEL SUEÑO

La respiración se controla de modo menos riguroso durante el sueño en comparación con la vigilia, los adultos normales tienen breves periodos de apnea durante el sueño. Los cambios en la respuesta ventilatoria a la hipoxia varían. Si la PCO_2 cae durante la vigilia, varios estímulos de los propioceptores y el ambiente mantienen la respiración, pero en el curso del sueño estos estímulos se hallan disminuidos y el descenso de la PCO_2 puede causar apnea. Durante el sueño con movimientos oculares rápidos, la respiración es irregular y la respuesta al dióxido de carbono es muy variable.

ANOMALÍAS RESPIRATORIAS

ASFIXIA

En la asfixia generada por oclusión de la vía respiratoria, se desarrollan juntas la hipercapnia y la hipoxia agudas. La estimulación respiratoria es pronunciada, con esfuerzos respiratorios violentos. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se elevan de manera aguda, aumenta la secreción de catecolaminas y el pH sanguíneo tiene una reducción súbita. Al final los esfuerzos respiratorios cesan, la presión sanguínea cae y la frecuencia cardiaca disminuye. En este punto, los animales asfixiados aún pueden reanimarse con respiración artificial, aunque tienden a la fibrilación ventricular, tal vez por la combinación de daño miocárdico hipóxico y los valores altos de catecolaminas circulantes. Si no se inicia la respiración artificial, el paro cardiaco ocurre en 4 o 5 min.

AHOGAMIENTO

Éste corresponde a la asfixia generada por inmersión, casi siempre en agua. En cerca de 10% de los ahogamientos, los primeros jadeos con entrada de agua después de perder la lucha por no respirar causan laringoespasmo y la muerte ocurre por asfixia sin presencia de agua en los pulmones. En los casos restantes, al final los músculos de la glotis se relajan y el líquido entra en los pulmones. El agua dulce se absorbe con rapidez, lo cual diluye el plasma y causa hemólisis intravascular. El agua de mar es muy hipertónica y atrae líquido desde el sistema vascular a los pulmones; esto reduce el volumen plasmático. El objetivo inmediato en el tratamiento del ahogamiento es la reanimación, por supuesto, pero las medidas terapéuticas a largo plazo también deben considerar los efectos circulatorios del agua en los pulmones.

RESPIRACIÓN PERIÓDICA

Los efectos agudos de la hiperventilación voluntaria demuestran la interacción de los mecanismos químicos que regulan la respiración. Cuando una persona normal hiperventila durante 2 a 3 min, se detiene y permite que la respiración continúe sin ejercer un control voluntario sobre ésta, hay un periodo de apnea. Éste va seguido de unas cuantas respiraciones superficiales y luego otro periodo de apnea, seguido de nuevo por unas cuantas respiraciones (**respiración periódica**). Los ciclos pueden durar algún tiempo antes de reanudarse la respiración normal (fig. 36-12). Al parecer, la apnea se debe a la falta de dióxido de carbono porque no se presenta luego de la hiperventilación con mezclas de gas que contienen 5% de dióxido de carbono. Durante la apnea, la PO_2 alveolar cae y la PCO_2 se eleva. La respiración continúa por la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos antes que el nivel de dióxido de carbono se normalice. Unas cuantas respiraciones eliminan el estímulo hipóxico y la respiración se detiene hasta que la PO_2 cae de nuevo. Sin embargo, la PCO_2 regresa de forma gradual a la normalidad y se reanuda la respiración habitual. Los cambios en los patrones respiratorios tal vez sean síntoma de enfermedad (Recuadro clínico 36-3).

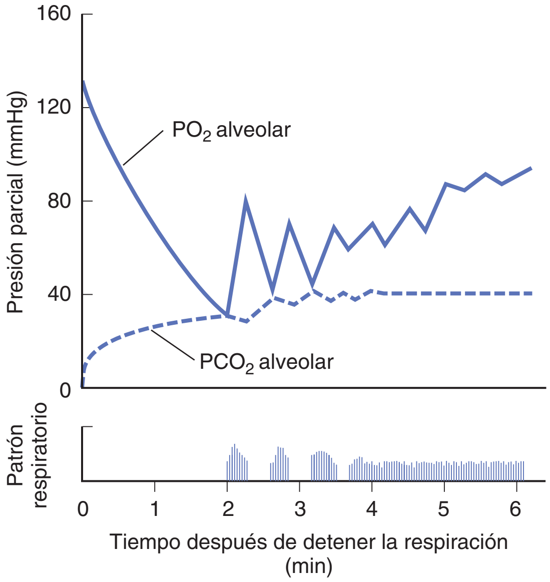


FIGURA 36-12 Cambios en la respiración y la composición del aire alveolar después de hiperventilación forzada por 2 min. Las barras en la parte inferior indican la respiración, mientras los espacios en blanco significan apnea.

EFECTOS DEL EJERCICIO

El ejercicio representa un ejemplo fisiológico para explorar muchos de los sistemas de control explicados antes. Por supuesto que deben operar muchos mecanismos cardiovasculares y respiratorios de manera integrada para satisfacer las necesidades de oxígeno del tejido activo, así como para eliminar del organismo el dióxido de carbono y el calor adicionales durante el ejercicio. Los cambios circulatorios aumentan el flujo sanguíneo muscular al tiempo que mantienen la circulación adecuada en el resto del cuerpo. Además, se incrementa la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos activos, así como la ventilación. Esto aporta oxígeno adicional, elimina parte del calor y excreta el dióxido de carbono adicional. A continuación, se presenta una descripción enfocada en la regulación ventilatoria y el oxígeno hístico, ya que muchos otros aspectos de la regulación se analizaron en los capítulos previos.

CAMBIOS EN LA VENTILACIÓN

Durante el ejercicio, se eleva la cantidad de oxígeno que entra a la sangre en los pulmones porque la cantidad de oxígeno agregada a cada unidad de sangre y el flujo sanguíneo pulmonar por minuto aumentan. La PO_2 de sangre que fluye a los capilares pulmonares disminuye de 40 a 25 mmHg o menos, por lo que el gradiente alveolocapilar de PO_2 se incrementa y entra más oxígeno en la sangre. El flujo sanguíneo por minuto se eleva de 5.5 L/min hasta 20 a 35 L/

RECUADRO CLÍNICO 36-3

Respiración periódica en la enfermedad

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración periódica se presenta en varios estados patológicos y a menudo se llama respiración de Cheyne-Stokes. Ésta se ve más a menudo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y uremia, pero también ocurre en sujetos con enfermedad cerebral y durante el sueño en algunas personas normales. Algunos de los enfermos con respiración de Cheyne-Stokes presentan mayor sensibilidad al dióxido de carbono. Al parecer, el aumento en la respuesta se debe a la interrupción de las vías neurales que inhiben la respiración de manera normal. En estos individuos, el dióxido de carbono causa hiperventilación relativa, lo cual disminuye la PCO_2 arterial. Durante la apnea resultante, esta última se eleva de nuevo a valores normales, pero el mecanismo respiratorio responde de nuevo de modo exagerado al dióxido de carbono. La respiración cesa y el ciclo se repite.

Otra causa de respiración periódica en pacientes con cardiopatía es la prolongación del tiempo de circulación de los pulmones al cerebro, de manera que los cambios en la presión arterial de los gases tardan más en influir en el área respiratoria del bulbo raquídeo. Cuando los individuos con circulación más lenta hiperventilan, disminuye la PCO_2 de la sangre en sus pulmones, pero la sangre con PCO_2 baja tarda más de lo normal en llegar al cerebro. Durante este periodo, la PCO_2 de la sangre capilar pulmonar continúa en descenso y cuando llega al cerebro, la PCO_2 baja inhibe el área respiratoria, lo cual causa apnea. En otras palabras, el sistema de control respiratorio varía porque el ciclo de retroalimentación negativa de los pulmones al cerebro es más largo de lo normal.

Apnea durante el sueño

Los episodios de apnea durante el sueño pueden ser de origen central; es decir, consecutivos a la falta de descarga de los nervios que producen la respiración, o quizá sean consecuencia de obstrucción de la vía respiratoria (**apnea obstructiva del sueño**). Esto puede ocurrir a cualquier edad y se genera cuando los músculos faríngeos se relajan durante el sueño. En algunos casos, la falta de contracción de los músculos genioglosos en el curso de la inspiración contribuye al bloqueo. Los músculos genioglosos llevan la lengua hacia adelante, y si no se contraen o son débiles la lengua obstruirá las vías respiratorias. Después de esfuerzos respiratorios cada vez más fuertes, el paciente despierta, realiza unas cuantas respiraciones normales y se duerme de nuevo. Los episodios apneicos son más frecuentes durante el sueño de movimientos oculares rápidos, cuando los músculos se encuentran más hipotónicos. Los síntomas incluyen ronquidos sonoros, cefaleas matutinas, fatiga y somnolencia diurna. El trastorno, si es intenso y duradero, puede ocasionar hipertensión y sus complicaciones. Las apneas frecuentes pueden originar que el sujeto se despierte brevemente y por muchas veces durante el sueño y que esté somnoliento en las horas diurnas. Con tal situación no cabe la sorpresa de detectar que la incidencia de accidentes en vehículos motorizados en casos de apnea hípnica sea siete veces mayor de lo que es en la población general de personas que conducen vehículos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la apnea hípnica depende del paciente y de la causa (si se conoce). Las medidas por tomar son intervenciones leves o moderadas, hasta la cirugía. Entre las primeras están los cambios de posición, dispositivos dentales para redistribuir la arquitectura de las vías respiratorias, evitar el uso de miorrelajantes (como las bebidas alcohólicas) o fármacos que disminuyan el impulso respiratorio o el uso de presión positiva continua de las vías respiratorias.

La apnea hípnica muestra mayor frecuencia en personas con sobrepeso u obesas, razón por la cual el adelgazamiento también puede ser eficaz

min. Por tanto, la cantidad total de oxígeno que ingresa a la sangre aumenta de 250 ml/min en reposo hasta valores de 4 000 ml/min. La cantidad de dióxido de carbono eliminada de cada unidad de sangre se eleva y la excreción de dióxido de carbono se incrementa de 200 ml/min hasta 800 ml/min. El aumento en la captación de oxígeno es proporcional a la carga de trabajo, hasta un máximo. Por arriba de este máximo, el consumo de oxígeno se nivela y la concentración sanguínea de lactato continúa creciendo (fig. 36-13). El lactato proviene de los músculos en los cuales la síntesis aeróbica de las reservas energéticas no puede conservarse al ritmo de su utilización; por ello se incurre en una **deuda de oxígeno**.

La ventilación aumenta de forma súbita al inicio del ejercicio, luego sigue una pausa breve con un incremento ulterior más gradual (fig. 36-14). Con el ejercicio moderado, el incremento se debe sobre todo a un aumento en la profundidad de la respiración; esto se acompaña de incremento en la frecuencia respiratoria cuando el ejercicio es más intenso. La ventilación disminuye de manera abrupta cuando el ejercicio se interrumpe, le sigue una pausa breve y luego un declive más parcial hasta los valores previos al ejercicio. Es probable que el incremento súbito al principio del ejercicio se deba a estímulos psíquicos y a los impulsos aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones. El aumento más gradual tal vez sea de origen humoral, aunque el pH, la PCO_2 y la PO_2 permanecen relativamente constantes durante el ejercicio moderado. La elevación de la ventilación es proporcional a la del consumo de oxígeno, pero aún se debate mucho sobre los mecanismos que estimulan la respiración. Quizá participe el aumento de la temperatura corporal. El ejercicio incrementa la concentración plasmática de iones potasio y este aumento podría estimular los quimiorreceptores periféricos. Además, tal vez aumente la sensibilidad de las neuronas que controlan la respuesta al dióxido de carbono o quizá las fluctuaciones respiratorias en la PCO_2 arterial se eleven, de manera que aunque la

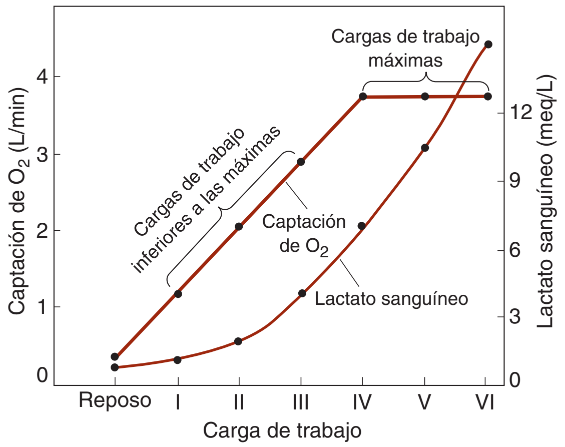


FIGURA 36-13 Relación entre la carga de trabajo, concentración sanguínea de lactato y captación de oxígeno (O_2). I-VI, cargas de trabajo crecientes producidas por el aumento de la velocidad y la inclinación de una banda sinfín en la que trabajaron los sujetos. (Con autorización de Mitchell JH, Blomqvist G: Maximal oxygen uptake. N Engl J Med 1971;284:1018.)

PCO_2 arterial media no aumenta, el dióxido de carbono es la causa del incremento en la ventilación. Asimismo, al parecer el oxígeno participa a pesar de la falta de descenso en la PO_2 arterial, ya que durante la realización de un trabajo de cierta magnitud, el aumento en la ventilación cuando se respira oxígeno al 100% es 10 a 20% menor comparado con el incremento mientras se respira aire ambiental. Por ende, por ahora parece que distintos factores se combinan para generar el aumento observado en la ventilación durante el ejercicio moderado.

Cuando el ejercicio se vuelve más vigoroso, la amortiguación de las mayores cantidades de ácido láctico que se produce libera más dióxido de carbono, lo que incrementa aún más la ventilación. La respuesta al ejercicio graduado se muestra en la figura 36-15. Con la elevación de la producción de ácido, los incrementos en la ventilación y la síntesis de dióxido de carbono se mantienen proporcionales; por ello, el dióxido de carbono alveolar y arterial cambia relativamente poco (**amortiguación isocápnica**). La PO_2 alveolar se eleva a causa de la hiperventilación. Con la acumulación adicional de ácido láctico, el aumento en la ventilación rebasa la generación de dióxido de carbono y la PCO_2 alveolar se reduce de manera súbita, al igual que la PCO_2 arterial. La disminución de esta última causa una compensación respiratoria para la acidosis metabólica inducida por el ácido láctico adicional. El aumento ulterior en la ventilación producido por la acidosis depende de los cuerpos carotídeos y no ocurre si éstos se extirpan.

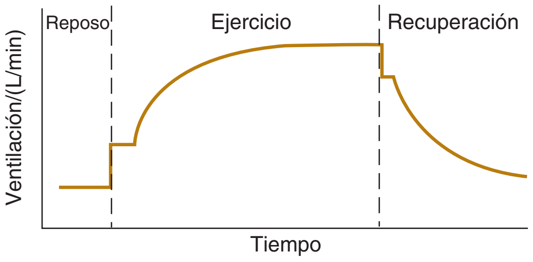


FIGURA 36-14 Representación diagramática de los cambios en la ventilación durante el ejercicio. Véase el texto para obtener detalles.

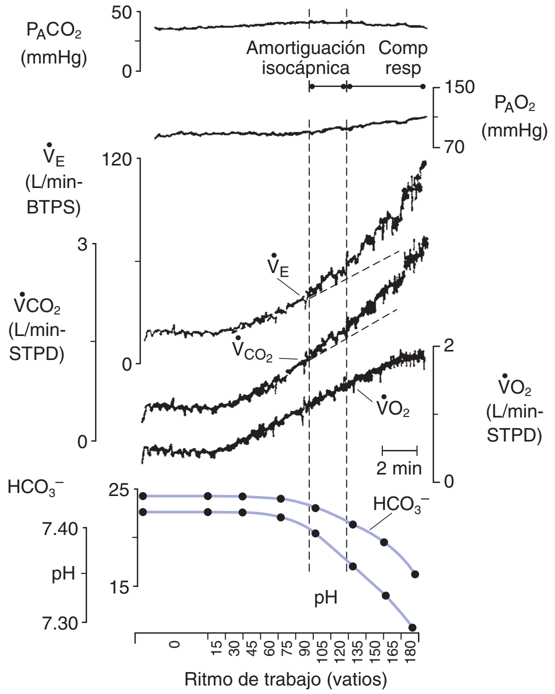


FIGURA 36-15 Respuestas fisiológicas al ritmo de trabajo durante el ejercicio. Los cambios en la PCO_2 alveolar, la PO_2 alveolar, la ventilación ($\dot{V}_E$), la producción de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$), el bicarbonato (HCO_3^-) arterial y el pH arterial con los aumentos graduados en el trabajo de un varón adulto en una bicicleta con ergómetro. Comp resp, compensación respiratoria. STPD, temperatura (0°C) y presión (760 mmHg) estándares, en clima seco. Las líneas de guiones destacan la desviación en relación con la respuesta lineal. Consúltese el texto en busca de más detalles. (Con autorización de Wasserman K: Breathing during exercise. NEJM 1978 Apr 6;298(14):780-785).

La frecuencia respiratoria después del ejercicio no llega a valores basales hasta no reponer la deuda de oxígeno. Esto quizá tarde hasta 90 min. El estímulo para la ventilación después del ejercicio no es la PCO_2 arterial, la cual es normal o baja, ni la PO_2 arterial, que es normal o elevada, sino la concentración arterial alta de hidrogeniones consecutiva a la acidemia láctica. La magnitud de la deuda de oxígeno es la cantidad a la cual el consumo de oxígeno rebasa al consumo basal desde el final del esfuerzo hasta que el consumo de oxígeno regresa a los niveles previos al ejercicio. Durante el pago de la deuda de oxígeno, la concentración de éste en la mioglobina muscular se eleva un poco. Se sintetizan de nuevo ATP y fosforilcreatina, y se elimina el ácido láctico, del cual 80% se convierte en glucógeno y 20% se metaboliza hasta dióxido de carbono y agua (H_2O).

CAMBIOS EN LOS TEJIDOS

La captación máxima de oxígeno durante el ejercicio está limitada por la velocidad máxima a la que se transporta este gas a las mitocondrias en el músculo activo. Sin embargo, tal limitación no suele deberse a la captación deficiente de oxígeno en los pulmones; la hemoglobina de la sangre arterial se halla saturada, incluso durante el ejercicio más intenso.

Durante el ejercicio, los músculos que se contraen usan más oxígeno y la PO_2 del tejido y de la sangre venosa proveniente del músculo activo cae casi a cero. Más oxígeno difunde desde la sangre, la PO_2 de la sangre en los músculos se reduce súbitamente y se extrae más oxígeno de la hemoglobina. Como el lecho capilar del músculo activo se dilata y se abren muchos capilares que habían estado cerrados, la distancia media desde la sangre a las células de ese tejido disminuye mucho; esto facilita el desplazamiento de oxígeno de la sangre a las células. La curva de disociación de oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada en el intervalo de PO_2 menor de 60 mmHg; se aporta una cantidad relativamente grande de oxígeno por cada descenso de 1 mmHg en la PO_2 (fig. 35-2). Se aporta oxígeno adicional porque como resultado de la acumulación de dióxido de carbono y el aumento en la temperatura de los tejidos activos (y tal vez por un incremento en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico), la curva de disociación se desplaza a la derecha. El efecto neto es un incremento al triple en la extracción de oxígeno de cada unidad de sangre (fig. 35-3). Como este aumento se acompaña de una elevación de 30 veces o más en el flujo sanguíneo, es posible que la tasa metabólica del músculo aumente hasta 100 veces durante el ejercicio.

TOLERANCIA AL EJERCICIO Y FATIGA

¿Qué determina la máxima cantidad de ejercicio que puede realizar una persona? Es obvio que la tolerancia al ejercicio tiene una dimensión de tiempo y una de intensidad. Por ejemplo, un varón joven con buena condición física puede generar una potencia ~700 watts por un minuto en una bicicleta, 300 watts por 5 min y 200 watts durante 40 min. Solía argumentarse que los factores limitantes en el desempeño de ejercicio eran la velocidad a la cual podía aportarse oxígeno a los tejidos o la velocidad a la que el oxígeno era capaz de entrar en el organismo y en los pulmones. Estos factores participan, pero está claro que otros elementos también contribuyen a que el ejercicio se detenga cuando la sensación de **fatiga** progresa a la sensación de agotamiento. La fatiga surge en parte por el bombardeo al cerebro con impulsos nerviosos provenientes de los músculos y porque el declive del pH sanguíneo generado por la acidosis láctica también hace que el sujeto se sienta cansado, así como el incremento de la temperatura corporal, la disnea y, tal vez, la sensación incómoda producida por la activación de los receptores J en los pulmones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La respiración está bajo el control voluntario (ubicado en la corteza cerebral) y la regulación automática (impulsada por células marcapasos en el bulbo raquídeo). Existe inervación recíproca en los músculos espiratorios e inspiratorios, ya que las neuronas motoras que inervan los músculos espiratorios se encuentran inactivas cuando las neuronas motoras de los músculos inspiratorios están activas y viceversa.
- El complejo pre-Bötzinger a ambos lados del bulbo raquídeo contiene células marcapasos acopladas mediante sinapsis que permiten la generación rítmica de la respiración. La actividad espontánea de estas neuronas puede alterarse a causa de las neuronas del centro neumotáxico, aunque no se comprende la función reguladora total de estas neuronas en la respiración normal.
- Los patrones respiratorios son sensibles a sustancias químicas en la sangre mediante la activación de quimiorreceptores respiratorios. Hay quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos y aórticos, así como en grupos celulares del bulbo raquídeo. Estos quimiorreceptores reaccionan a los cambios en la PO_2 y la PCO_2, así como a los hidrogeniones para regular la respiración.
- Además, los receptores de la vía respiratoria están inervados por fibras vagales mielinizadas de adaptación rápida. Los receptores de adaptación lenta pueden activarse con la inflación pulmonar. Los receptores de adaptación rápida, o receptores de irritantes, se activan por sustancias como la histamina; éstos generan tos e incluso hiperpnea.
- Los receptores de las vías respiratorias también se hallan inervados por fibras vagales no mielinizadas (fibras C), las cuales casi siempre se encuentran junto a los vasos pulmonares. Aquéllos se estimulan a causa de la hiperinflación (o sustancias exógenas, incluida capsaicina) e inducen un reflejo químico pulmonar. No se comprende aún la participación fisiológica de esta respuesta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Las principales neuronas de control respiratorio
   A) emiten oleadas regulares de impulsos a los músculos espiratorios durante la respiración tranquila.
   B) no se afectan por la estimulación de los receptores de dolor.
   C) se localizan en la protuberancia.
   D) emiten grupos regulares de impulsos a los músculos inspiratorios durante la respiración tranquila.
   E) no se alteran por impulsos de la corteza cerebral.
2. El ácido láctico intravenoso aumenta con la ventilación. Los receptores generadores de este reflejo se localizan en
   A) el bulbo raquídeo.
   B) los cuerpos carotídeos.
   C) el parénquima pulmonar.
   D) los barorreceptores aórticos.
   E) la tráquea y los bronquios grandes.
3. La respiración espontánea se interrumpe después de
   A) sección del tallo encefálico por arriba de la protuberancia.
   B) sección del tallo encefálico en el extremo caudal del bulbo raquídeo.
   C) vagotomía bilateral.
   D) vagotomía bilateral combinada con sección del tallo encefálico en el borde superior de la protuberancia.
   E) sección de la médula espinal al nivel del primer segmento torácico.
4. Los siguientes fenómenos fisiológicos que ocurren *in vivo* se listan en desorden: 1) disminución del pH del LCR; 2) aumento de la PCO_2 arterial; 3) aumento de la PCO_2 del líquido cefalorraquídeo; 4) estimulación de los quimiorreceptores bulbares; 5) incremento de la PCO_2 alveolar.

   ¿Cuál es la secuencia usual en la que ocurren cuando afectan la respiración?
   A) 1, 2, 3, 4, 5
   B) 4, 1, 3, 2, 5
   C) 3, 4, 5, 1, 2
   D) 5, 2, 3, 1, 4
   E) 5, 3, 2, 4, 1

5. Los siguientes fenómenos que ocurren en los cuerpos carotídeos cuando se exponen a la hipoxia se listan en orden aleatorio: 1) despolarización de las células del glomo tipo I; 2) excitación de las terminaciones nerviosas aferentes; 3) disminución de la conductancia de conductos de potasio sensibles a la hipoxia en las células del glomo tipo I; 4) entrada de calcio ionizado a las células del glomo tipo I; 5) disminución de la salida de potasio.

   ¿Cuál es la secuencia en la que ocurren en la exposición a hipoxia?

   A) 1, 3, 4, 5, 2
   B) 1, 4, 2, 5, 3
   C) 3, 4, 5, 1, 2
   D) 3, 1, 4, 5, 2
   E) 3, 5, 1, 4, 2

6. Se esperaría que la inyección de un fármaco que estimula los cuerpos carotídeos causara

   A) descenso del pH en sangre arterial.
   B) disminución en la PCO_2 de sangre arterial.
   C) aumento en la concentración de bicarbonato en sangre arterial.
   D) incremento en la excreción urinaria de sodio.
   E) aumento del cloruro plasmático.

7. ¿Cuál de los siguientes componentes de la sangre o el líquido cefalorraquídeo *no* afecta la respiración cuando ésta se modifica?

   A) Concentración arterial de bicarbonato.
   B) Concentración arterial de hidrogeniones.
   C) Concentración arterial de sodio ionizado.
   D) Concentración de dióxido de carbono en líquido cefalorraquídeo.
   E) Concentración de hidrogeniones en líquido cefalorraquídeo.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations,* 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.

Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,* 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Jones NL, Killian KJ: Exercise limitation in health and disease. N Engl J Med 2000;343:632.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Putnam RW, Dean JB, Ballantyne D (editors): Central chemosensitivity. Respir Physiol 2001;129:1.

Rekling JC, Feldman JL: Pre-Bötzinger complex and pacemaker neurons: Hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Annu Rev Physiol 1998;60:385.

West, JB: *Respiratory Physiology: The Essentials,* 8th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SECCIÓN VII

Fisiología renal

Los riñones, la vejiga y los uréteres constituyen el aparato urinario. En el interior de los riñones la unidad funcional es la nefrona y cada riñón tiene aproximadamente 1 millón de éstas. Los riñones intervienen de manera esencial en la regulación de la homeostasia hídrica, la composición de electrólitos (como Na, Cl, K, HCO_3), la regulación del volumen extracelular (y con ello la presión arterial), y la homeostasis acidobásica (cap. 39). Los riñones filtran el plasma sanguíneo y producen orina, líquido por el cual se excretan los productos de desecho metabólico del cuerpo como urea, amoniaco y sustancias extrañas como metabolitos de fármacos. Otras de sus funciones son la reabsorción de glucosa y aminoácidos a partir del filtrado plasmático, además de regular la entrada de calcio y fosfato (que es alta en niños). Los riñones intervienen en la gluconeogénesis y durante el ayuno sintetizan y liberan glucosa en la sangre, y producen casi 20% de la capacidad glucógena del hígado. Los riñones también son órganos endocrinos y elaboran cininas (cap. 32), así como 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 21), eritropoyetina (cap. 37); además, sintetizan y secretan renina (cap. 38).

De manera específica, en los riñones, se filtra un líquido parecido al plasma a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales (**filtración glomerular**). Conforme este filtrado glomerular pasa por los túbulos, se reduce su volumen y se modifica su composición por el fenómeno de **reabsorción tubular** (extracción de agua y solutos del líquido tubular) y **secreción tubular** (secreción de solutos hacia el líquido tubular) para formar la orina que entra en la pelvis renal. Desde la pelvis renal, la orina pasa hacia la vejiga y es expulsada hacia el exterior mediante la **micción**.

Las enfermedades de los riñones son muchas y entre las más comunes están las lesiones agudas y crónicas de los mismos como nefropatía diabética, síndromes nefríticos y nefróticos, riñón poliquístico, obstrucción e infección de vías urinarias y cánceres de riñón. Cuando la función de estos órganos disminuye al grado de que dejan de funcionar para conservar la salud, en ocasiones se recurre a la diálisis y al final al trasplante.

La prevalencia de nefropatías va en aumento en todo el planeta y también es cada vez mayor el costo de tratar enfermedades que dañan los riñones; por tal razón, estas últimas constituyen una amenaza enorme que merma los recursos asistenciales a nivel mundial. Las dos enfermedades que originan la mayor prevalencia de disfunción renal son la diabetes y la hipertensión. Se sabe que en el planeta casi mil millones de personas tienen hipertensión arterial y el número posiblemente aumente a 1 560 millones para el año 2025. A nivel mundial hay más de 240 millones de diabéticos cifra, que según cálculos, aumentará a 380 millones para el 2025. En promedio, 40% de la población de diabéticos terminará por mostrar alguna nefropatía crónica (CKD; *chronic kidney disease*), lo cual significa que también se agrava el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Se calcula que para el próximo decenio el costo global acumulativo de la diálisis y el trasplante de riñón rebasará el billón de dólares estadounidenses (un millón de millones).

CAPÍTULO

37

Función renal y micción

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características morfológicas de una nefrona típica y su riego sanguíneo.
- Definir la autorregulación y enunciar las principales teorías propuestas para explicar la autorregulación en los riñones.
- Definir la tasa de filtración glomerular, describir de qué manera se mide y enumerar los principales factores que la afectan.
- Describir el control tubular del sodio ionizado (Na^+) y el agua.
- Describir la reabsorción tubular y la secreción de glucosa y iones potasio (K^+).
- Caracterizar de qué manera opera el mecanismo de contracorriente en el riñón para producir una orina hipertónica o hipotónica.
- Enumerar las principales clases de diuréticos y sus mecanismos de acción para aumentar el flujo urinario.
- Describir el reflejo de micción y dibujar un cistometrograma.

ANATOMÍA FUNCIONAL

NEFRONA

Cada túbulo renal individual y su glomérulo constituyen una unidad (**nefrona**). El tamaño de los riñones entre las diferentes especies es variable, lo mismo que el número de nefronas que contiene. Cada riñón humano tiene casi 1 millón de nefronas. En la figura 37-1 se muestran las estructuras específicas de la nefrona de manera esquemática.

El glomérulo, que tiene un diámetro de casi 200 μm, se forma por la invaginación de un penacho de capilares hacia el extremo dilatado y ciego de la nefrona (**cápsula de Bowman**). Los capilares reciben riego de una **arteriola aferente** y son drenados por una **arteriola eferente**, que es un poco más pequeña (fig. 37-2); a partir del glomérulo, se forma el filtrado. El diámetro de la arteriola aferente es mayor que el de la eferente. Dos capas celulares separan la sangre del filtrado glomerular en la cápsula de Bowman: el endotelio capilar y el epitelio especializado de la cápsula. El endotelio de los capilares glomerulares es fenestrado y presenta poros de 70 a 90 nm de diámetro. El endotelio de los capilares glomerulares se encuentra rodeado completamente por la membrana basal glomerular junto con células especializadas llamadas podocitos. Los **podocitos** tienen múltiples seudópodos que se interdigitan (fig. 37-2) para constituir **hendiduras de filtración** en la pared capilar. Dichas hendiduras muestran una amplitud aproximada de 25 nm y cada una está cerrada por una membrana delgada. La membrana basal glomerular, o lámina basal, no contiene espacios o poros visibles. Las células estrelladas denominadas **células del mesangio** se hallan entre la lámina basal y el endotelio. Éstas son similares a las células llamadas **pericitos**, los cuales se encuentran en las paredes de los capilares en otras partes del cuerpo. Las células del mesangio son muy frecuentes entre dos capilares adyacentes, en donde la membrana basal forma una vaina compartida por los dos capilares (fig. 37-2). Las células del mesangio son contráctiles e intervienen en la regulación de la filtración glomerular. Las células del mesangio secretan la matriz extracelular, captan complejos inmunitarios y participan en la evolución de las enfermedades glomerulares.

Respecto de la función, la membrana glomerular hace posible el paso libre de sustancias neutras de hasta 4 nm de diámetro y excluye casi por completo las que tienen un diámetro mayor de 8 nm. Sin embargo, las cargas en las moléculas lo mismo que su diámetro generan un efecto a su paso hacia la cápsula de Bowman. El área total del endotelio de los capilares glomerulares a través del cual ocurre la filtración en el ser humano es de casi 0.8 m^2.

En la figura 37-1, se muestran las características generales de las células que constituyen las paredes de los túbulos. No obstante, existen subtipos celulares en todos los segmentos y las diferencias anatómicas entre ellos se correlacionan con las diferencias en la función.

El **túbulo contorneado proximal** humano tiene una longitud de casi 15 mm, y 55 μm de diámetro. Su pared está constituida por una sola capa de células, las cuales se interdigitan entre sí y se fijan

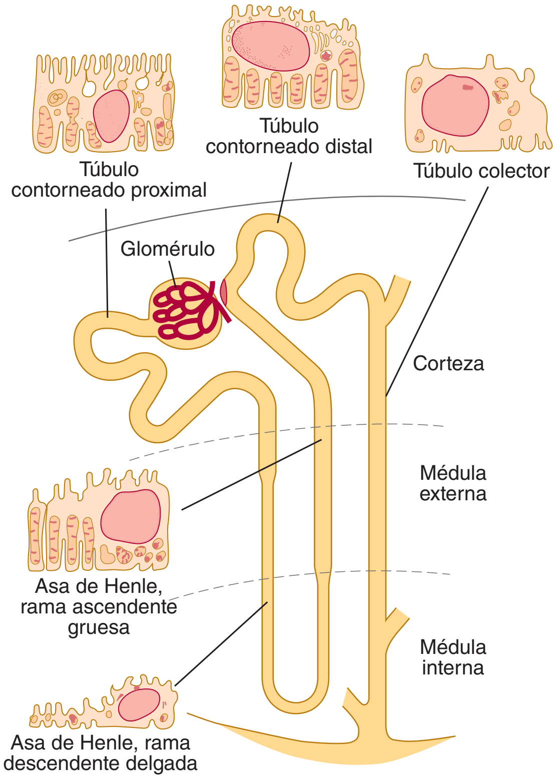

Túbulo contorneado proximal
Túbulo contorneado distal
Túbulo colector
Glomérulo
Corteza
Médula externa
Médula interna
Asa de Henle, rama ascendente gruesa
Asa de Henle, rama descendente delgada

FIGURA 37-1 **Diagrama de una nefrona.** Se muestran también las principales características histológicas de las células que constituyen cada porción del túbulo.

por medio de uniones apicales apretadas. Entre las bases de las células, se encuentran extensiones del espacio extracelular denominadas **espacios intercelulares laterales**. Los bordes luminales de las células poseen un **borde "en cepillo"** estriado, formado por muchas microvellosidades.

El túbulo contorneado proximal se endereza y la siguiente porción de cada nefrona corresponde al **asa de Henle**. La región descendente del asa y la parte proximal de la extremidad ascendente están constituidas por células permeables delgadas. Por otra parte, la porción gruesa de la rama ascendente (fig. 37-1) está formada por células gruesas que presentan muchas mitocondrias. Las nefronas con glomérulos en las porciones externas de la corteza renal poseen asas de Henle cortas (**nefronas corticales**), en tanto aquéllas con glomérulos en la región yuxtamedular de la corteza (**nefronas yuxtamedulares**) tienen asas largas, que se extienden hasta las pirámides medulares. En el ser humano, sólo 15% de las nefronas tiene asas largas.

El extremo grueso de la rama ascendente del asa de Henle llega al glomérulo de la nefrona de la cual se origina el túbulo y se aloja entre sus arteriolas aferente y eferente. Las células especializadas en el extremo forman la **mácula densa**, que se encuentra cerca de la arteriola eferente y, sobre todo, de la aferente (fig. 37-2). La mácula, las **células lacis**, las circunvecinas y las **células yuxtaglomerulares** secretoras de renina en la arteriola aferente forman el **aparato yuxtaglomerular** (fig. 38-8).

El **túbulo contorneado distal** comienza en la mácula densa y tiene casi 5 mm de longitud. Su epitelio es más bajo comparado con el del túbulo proximal y, aunque están presentes algunas microvellosidades, no hay un borde "en cepillo" distintivo. Los túbulos distales se fusionan para constituir **túbulos colectores**; éstos poseen alrededor de 20 mm de longitud y pasan a través de la corteza renal y la médula para desembocar en la pelvis del riñón, en los vértices de las pirámides medulares. El epitelio de los túbulos colectores está constituido por **células principales (células P)** y **células intercaladas** (**células I**). Las primeras, que son las predominantes, se observan relativamente altas y presentan pocos organelos; intervienen en la reabsorción de iones sodio y en la de agua estimulada por la vasopresina. Las segundas, las cuales están presentes en menor número y también se encuentran en los túbulos distales, tienen más microvellosidades, vesículas citoplásmicas y mitocondrias; se ocupan de la secreción de ácido y del transporte de bicarbonato (HCO_3^-). La longitud total de las nefronas, incluidos los túbulos colectores, fluctúa de 45 a 65 mm.

Las células en los riñones que al parecer ejercen una función secretora, además de incluir las células granulosas en el aparato yuxtaglomerular, también comprenden algunas en el tejido intersticial de la médula renal; éstas han recibido el nombre de **células intersticiales de la médula renal** (**RMIC**, *renal medullary interstitial cells*) y son células especializadas similares a fibroblastos. Contienen gotitas de lípido y son el sitio principal de expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la prostaglandina sintasa (PGES). La PGE_2 es el prostanoide principal que sintetiza en los riñones y un regulador paracrino importante de la homeostasis de sodio y agua. Dicha prostaglandina es secretada por RMIC, por la mácula densa y por células de los tubos colectores; la prostaciclina (PGI_2) y otras prostaglandinas son secretadas por las arteriolas y los glomérulos.

VASOS SANGUÍNEOS

En la figura 37-3 se muestra un esquema de la circulación renal. Las **arteriolas aferentes** son ramas cortas y rectas de las arterias interlobulillares. Cada una se divide en múltiples ramas capilares para formar el penacho de vasos que se encuentra en el glomérulo. Los capilares experimentan coalescencia para formar la **arteriola eferente**, que a su vez, se divide en capilares que irrigan los túbulos (**capilares peritubulares**) antes de drenar hacia las venas interlobulillares. Por lo tanto, los segmentos arteriales entre los glomérulos y los túbulos son, desde el punto de vista técnico un sistema portal y los capilares glomerulares constituyen los únicos capilares del organismo que drenan hacia las arteriolas. Sin embargo, existe relativamente escaso músculo liso en las arteriolas eferentes.

Los capilares que drenan los túbulos de las nefronas corticales forman una red peritubular, en tanto las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares drenan no sólo hacia dicha red, sino también hacia los vasos que forman asas delgadísimas (los **vasos rectos**). Estas asas se sumergen en las pirámides medulares adyacentes a las asas de Henle (fig. 37-3). Los vasos rectos descendentes poseen un endotelio no fenestrado, que contiene un transportador facilitado para la urea y los vasos rectos ascendentes presentan un endotelio fenestrado, compatible con su función de conservar los solutos.

La arteriola eferente de cada glomérulo se divide en capilares que riegan múltiples neuronas diferentes. Por ende, el túbulo de cada nefrona no necesariamente recibe sangre sólo de la arteriola eferente de la misma nefrona. En seres humanos, la superficie total de los capilares renales es casi igual al área de superficie total de los túbulos y ambas miden alrededor de 12 m^2. El volumen de sangre presente

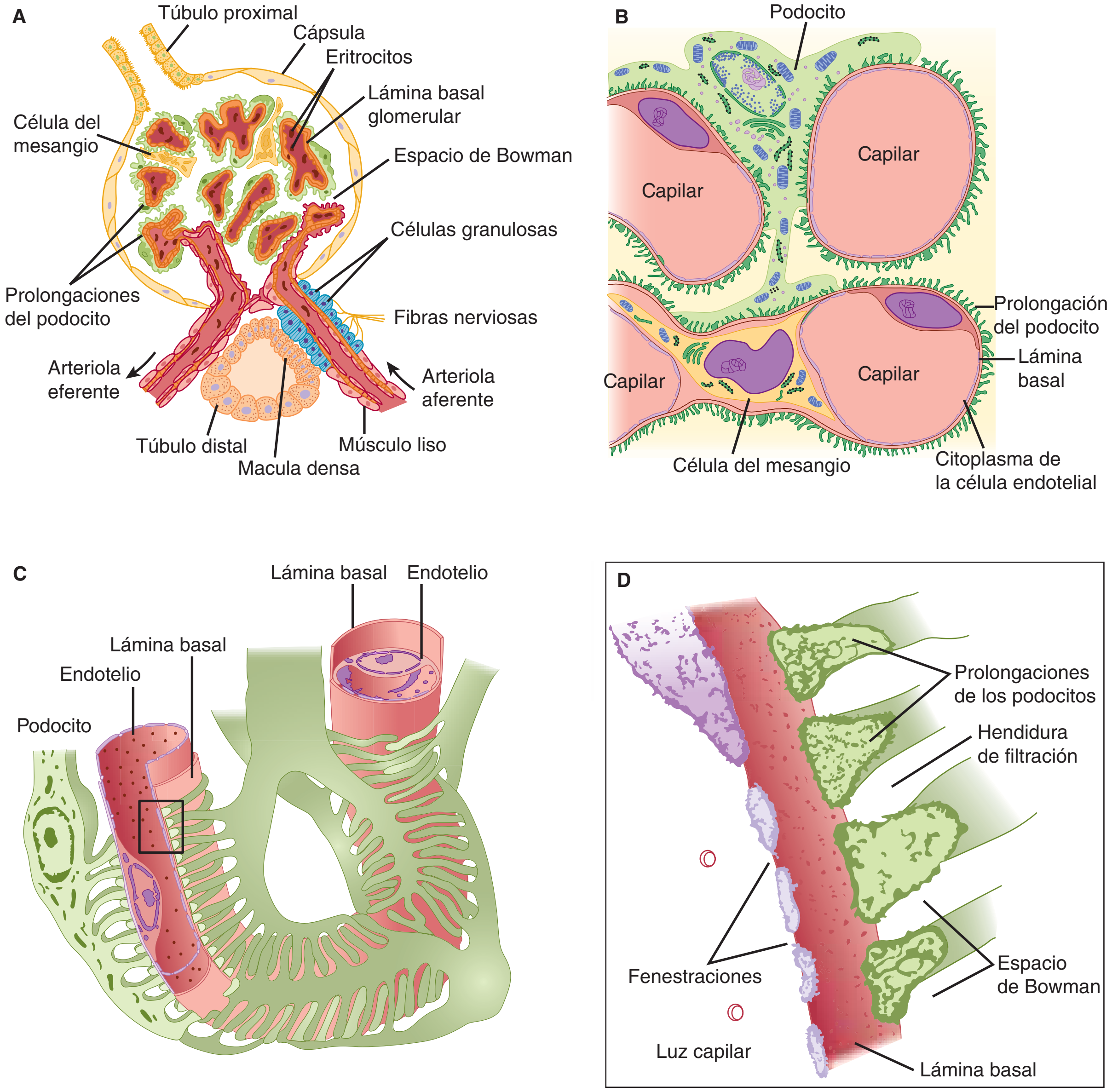

A
Túbulo proximal
Cápsula
Eritrocitos
Lámina basal glomerular
Célula del mesangio
Espacio de Bowman
Células granulosas
Prolongaciones del podocito
Fibras nerviosas
Arteriola eferente
Arteriola aferente
Túbulo distal
Músculo liso
Macula densa
B
Podocito
Capilar
Capilar
Prolongación del podocito
Lámina basal
Capilar
Capilar
Célula del mesangio
Citoplasma de la célula endotelial
C
Lámina basal
Endotelio
Lámina basal
Endotelio
Podocito
D
Prolongaciones de los podocitos
Hendidura de filtración
Fenestraciones
Espacio de Bowman
Luz capilar
Lámina basal

FIGURA 37-2 Detalles estructurales del glomérulo. A) Corte a través del polo vascular que muestra las asas capilares. **B)** Relación de las células del mesangio y los podocitos con los capilares glomerulares. **C)** Detalle del modo en que los podocitos forman hendiduras de filtración en la lámina basal y la relación de la lámina con el endotelio capilar. **D)** Crecimiento del rectángulo en C para demostrar las prolongaciones del podocito. El material borroso en sus superficies es polianión glomerular.

en los capilares renales en un determinado momento es de 30 a 40 mililitros.

LINFÁTICOS

Los riñones tienen un riego linfático abundante que drena a través del conducto torácico hacia la circulación venosa en el tórax.

CÁPSULA

La cápsula renal es delgada pero firme. Si el riñón se vuelve edematoso, la cápsula limita el edema y aumenta entonces la presión del tejido (**presión intersticial renal**). Esto disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR) y al parecer intensifica y prolonga la anuria en la insuficiencia renal aguda.

INERVACIÓN DE LOS VASOS RENALES

Los nervios renales pasan adyacentes a los vasos sanguíneos renales conforme entran en el riñón; contienen muchas fibras eferentes simpáticas posganglionares y algunas fibras aferentes. Asimismo, parece haber una inervación colinérgica a través del nervio vago, pero es dudosa su función. La inervación preganglionar simpática se deriva sobre todo de los segmentos dorsal inferior y lumbar alto de la médula espinal, y los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares se encuentran en la cadena del ganglio simpático, en el ganglio mesentérico superior y a lo largo de la arteria renal. Las fibras simpáticas se distribuyen principalmente en las arteriolas aferente y eferente, los túbulos proximal y distal, así como el aparato yuxtaglomerular (cap. 38). Además, hay una inervación noradrenérgica densa de la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

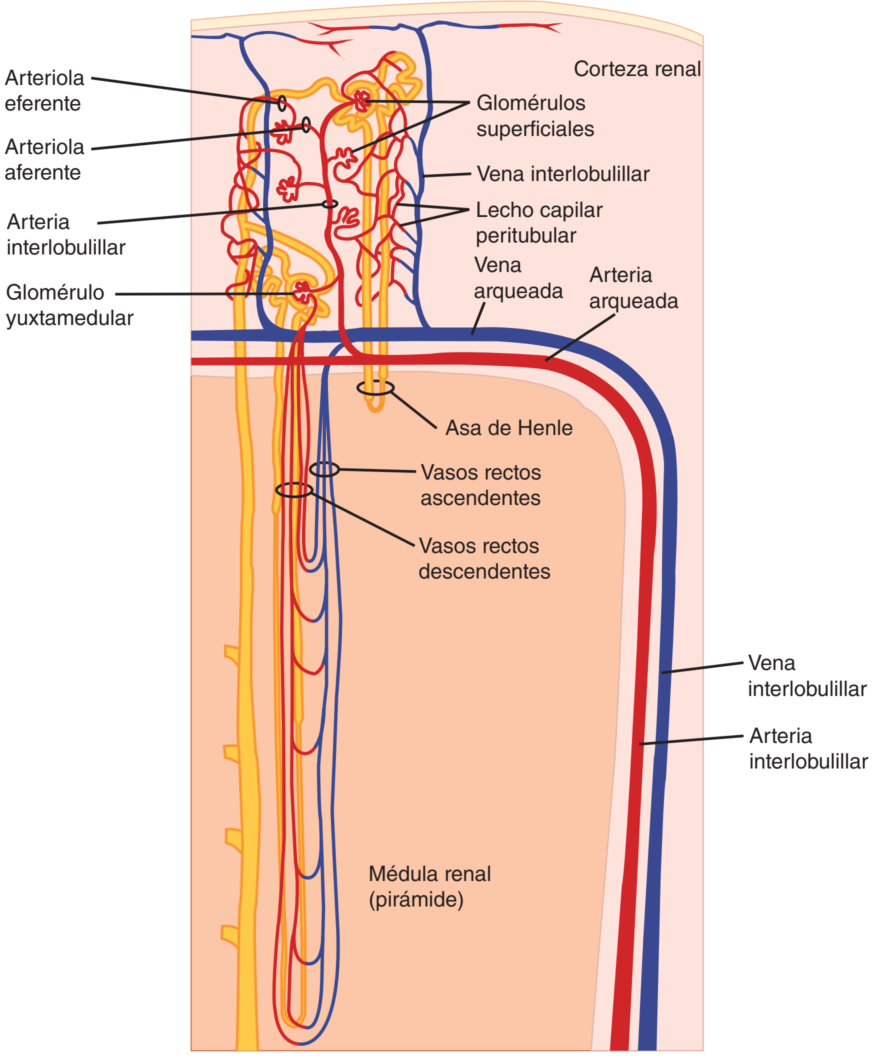

Arteriola eferente
Arteriola aferente
Arteria interlobulillar
Glomérulo yuxtamedular
Corteza renal
Glomérulos superficiales
Vena interlobulillar
Lecho capilar peritubular
Vena arqueada
Arteria arqueada
Asa de Henle
Vasos rectos ascendentes
Vasos rectos descendentes
Vena interlobulillar
Arteria interlobulillar
Médula renal (pirámide)

FIGURA 37-3 **Circulación renal.** Las arterias interlobulillares se dividen en arqueadas, que emiten arterias interlobulillares en la corteza. Las arterias interlobulillares originan una arteriola aferente para cada glomérulo. La arteriola eferente de cada glomérulo se ramifica en capilares que abastecen de sangre a los túbulos renales. La sangre venosa entra en las venas interlobulillares, que, a su vez, fluye por medio de las venas arqueadas hasta las venas interlobulillares. (Modificada de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Saunders, 2009.)

Las aferentes nociceptivas que median el dolor en la nefropatía siguen un trayecto paralelo a las eferentes simpáticas que ingresan a la médula espinal en las raíces dorsales de la columna dorsal y lumbar superior. Otras aferentes renales al parecer median un **reflejo renorrenal** por el que un aumento de la presión ureteral de un riñón, lleva a disminución de la actividad del nervio eferente en el riñón contralateral; esta reducción permite un incremento en la excreción de sodio ionizado y agua.

CIRCULACIÓN RENAL

FLUJO SANGUÍNEO

En un adulto en reposo, los riñones reciben 1.2 a 1.3 L de sangre por minuto, o un poco menos del 25% del gasto cardiaco. El flujo sanguíneo renal puede medirse mediante flujómetros electromagnéticos o de otro tipo o se determina al aplicar el principio de Fick (cap. 30) al riñón; es decir, con la cuantificación de la cantidad de una sustancia absorbida por unidad de tiempo y al dividir este valor por la diferencia arteriovenosa de la sustancia a través del riñón. Dado que el riñón filtra el plasma, el **flujo plasmático renal** (RPF) equivale a la cantidad de una sustancia excretada por unidad de tiempo dividida por la diferencia arteriovenosa renal, siempre y cuando la cantidad en los eritrocitos no se modifique durante su paso a través del riñón. Cualquier sustancia excretada puede utilizarse si se puede medir su concentración en el plasma arterial y venoso renal, y si aquélla no es metabolizada, almacenada o producida por el riñón y, en sí, no afecta al flujo sanguíneo.

El flujo plasmático renal es susceptible de cuantificar mediante la infusión de ácido *p*-aminohipúrico (PAH) y al valorar sus concentraciones en orina y plasma. El ácido *p*-aminohipúrico se filtra en los glomérulos y se secreta por las células tubulares, de manera que su **cociente de extracción** (concentración arterial menos la concentración venosa renal dividida por su concentración arterial) es elevado por ejemplo cuando se suministra ácido *p*-aminohipúrico con infusión en dosis bajas, 90% de éste en la sangre arterial es eliminado en un solo paso a través de riñón. Por tanto, se ha vuelto un lugar común calcular el "flujo plasmático renal" al dividir la cantidad de ácido *p*-aminohipúrico en la orina por la concentración plasmática del mismo, haciendo caso omiso de la concentración en la sangre venosa renal. Se puede utilizar el plasma venoso periférico porque la concentración de este ácido es esencialmente idéntica a la que se encuentra en el plasma arterial que llega al riñón. El valor obtenido debe llamarse **flujo plasmático renal efectivo** (**ERPF**) para indicar que no se midió la concentración en el plasma venoso renal. En seres humanos, dicho flujo promedia alrededor de 625 ml/min.

$$\text{ERPF} = \frac{U_{PAH}\dot{V}}{P_{PAH}} = \text{Depuración de PAH } (C_{PAH})$$

Ejemplo:

Concentración de ácido p-aminohipúrico en la orina (U_{PAH}): 14 mg/ml

Flujo de orina ($\dot{V}$): 0.9 ml/min

Concentración de ácido p-aminohipúrico en el plasma (P_{PAH}): 0.02 mg/ml

$$\begin{aligned}\text{ERPF} &= \frac{14 \times 0.9}{0.02}\\ &= 630 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

Cabe hacer notar que el flujo plasmático renal efectivo determinado de esta manera corresponde a la **depuración** del ácido *p*-aminobutírico. Más adelante se describe con detalle el concepto de la depuración.

El flujo plasmático renal efectivo puede convertirse en el flujo plasmático renal (RPF) efectivo:

Cociente de extracción de ácido *p*-aminobutírico promedio: 0.9

$$\frac{\text{ERP}}{\text{Conciente de extracción}} = \frac{630}{0.9} = \text{ RPF actual= } 700 \text{ ml/min}$$

A partir del flujo plasmático renal, con el cual es posible calcular el flujo sanguíneo renal al dividir por 1, menos el hematócrito:

Hematócrito (Hct): 45%

$$\begin{aligned}\text{Flujo sanguíneo renal} &= \text{RPF} \times \frac{1}{1 - \text{Hct}}\\ &= 700 \times \frac{1}{0.55}\\ &= 1\,273 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

PRESIÓN EN LOS VASOS RENALES

Se ha medido directamente la presión de los capilares glomerulares en las ratas y se ha observado que es bastante más baja que la prevista, basándose en mediciones indirectas. Cuando la media de la presión arterial periférica tiene cifras de 100 mmHg, la presión en los capilares glomerulares corresponde a casi 45 mmHg. La presión desciende a través del glomérulo sólo 1 a 3 mmHg, pero surge una disminución adicional en la arteriola eferente, de manera que la presión en los capilares peritubulares es de casi 8 mmHg. La presión en la vena renal tiene valores de cerca de 4 mmHg. Los gradientes de presión son similares en los monos "ardilla" y probablemente en los seres humanos con una presión en los capilares glomerulares que corresponde a casi 40% de la presión arterial periférica.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

La noradrenalina (norepinefrina) constriñe los vasos renales y su máximo efecto inyectada ocurre en las arterias interlobulillares y en las arteriolas aferentes. El riñón necesita dopamina y produce vasodilatación renal y natriuresis. La angiotensina II lleva a cabo su efecto constrictor sobre las arteriolas tanto aferente como eferente. Las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo de la corteza renal y disminuyen el flujo sanguíneo de la médula renal. La acetilcolina también genera vasodilatación renal. Una dieta rica en proteínas aumenta la presión de los capilares glomerulares e incrementa el flujo sanguíneo del riñón.

FUNCIONES DE LOS NERVIOS RENALES

La estimulación de los nervios renales aumenta la secreción de renina por una acción directa de la noradrenalina liberada en los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares (cap. 38) y aumenta la reabsorción de iones sodio, probablemente por acción directa de la noradrenalina sobre las células de los túbulos renales. Los túbulos proximal y distal, así como la rama ascendente gruesa del asa de Henle tienen abundante inervación. Cuando los nervios renales son estimulados en grado creciente en animales de experimentación, la primera respuesta es un incremento de la sensibilidad de las células yuxtaglomerulares (cuadro 37-1), seguido de mayor secreción de renina, luego un aumento de la reabsorción de iones sodio y por último, en el umbral más alto, vasoconstricción renal

CUADRO 37-1 Respuestas renales a la estimulación gradual del nervio renal

Frecuencia de estimulación del nervio renal (Hz)	RSR	$U_{NA}V$	GFR	RBF
0.25	Ningún efecto sobre los valores basales; aumenta la RSR mediada por estímulos no neurales.	0	0	0
0.50	Aumentada sin modificación de $U_{NA}V$, GFR o RBF.	0	0	0
1.0	Incrementada con disminución o ningún cambio en GFR o RBF.	↓	0	0
2.50	Aumentado con disminución de $U_{NA}V$, GFR, y RBF.	↓	↓	↓

RSR, tasa de secreción de renina; $U_{NA}V$, excreción urinaria de sodio; GFR, tasa de filtración glomerular; RBF, flujo sanguíneo renal.

Tomado de DiBona GF: Neural control of renal function: Cardiovascular implications. Hypertension 1989;13:539. Con permiso de la American Heart Association.

con disminución de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Aún no se sabe si el efecto sobre la reabsorción de sodio es mediado por los receptores adrenérgicos α o β y quizá sea mediado por los dos. Tampoco se ha dilucidado la participación funcional de los nervios renales en el metabolismo del sodio ionizado, lo cual en parte se debe a que casi todas las funciones renales parecen normales en los pacientes con riñones trasplantados y es necesario que transcurra algún tiempo para que dichos riñones adquieran una inervación funcional.

La potente estimulación de los riñones por los nervios noradrenérgicos simpáticos causa reducción intensa del flujo sanguíneo renal. Este efecto es mediado por los receptores adrenérgicos α_1 y en menor grado, por los receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos. Ocurre alguna descarga tónica en los nervios renales en reposo en animales y seres humanos. Cuando desciende la presión arterial sistémica, la respuesta vasoconstrictora producida por disminución de la descarga de los nervios barorreceptores, comprende una vasoconstricción renal. El flujo sanguíneo renal se reduce durante el ejercicio y en menor grado, al levantarse desde la posición de decúbito supino.

AUTORREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Cuando el riñón recibe un flujo sanguíneo a presiones moderadas (90 a 220 mmHg en el perro), la resistencia vascular renal varía con la presión de manera que el flujo sanguíneo renal es relativamente constante (fig. 37-4). Este tipo de autorregulación ocurre en dichos órganos y varios factores contribuyen a ello (cap. 32). La autorregulación renal se presenta en riñones desnervados y en los aislados sin riego sanguíneo, pero la impide la utilización de fármacos que paralizan el músculo liso vascular. Aquélla tal vez se produce, en parte, por una respuesta contráctil directa para distender el músculo liso de la arteriola aferente. Quizá también intervenga el óxido nítrico (NO). Asimismo, a presiones de perfusión bajas, la angiotensina II parece participar al constreñir las arteriolas eferentes y por tanto, al conservar la tasa de filtración glomerular. Se considera que ésta es la explicación de la insuficiencia renal, la cual a veces sobreviene en pacientes con un flujo sanguíneo renal deficiente que son tratados con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

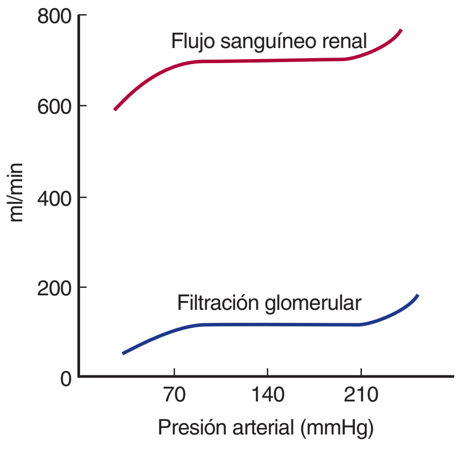


FIGURA 37-4 Autorregulación en los riñones.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y CONSUMO DE OXÍGENO

La principal función de la corteza renal es la filtración de grandes volúmenes de sangre a través de los glomérulos, de manera que no es sorprendente que el flujo sanguíneo de la corteza renal sea relativamente considerable y que se extraiga poco oxígeno de la sangre. El flujo sanguíneo cortical asciende a casi 5 ml/g de tejido renal por minuto (en comparación con 0.5 ml/g/min en el cerebro) y la diferencia del oxígeno de sangre arteriovenosa en todo el riñón es de sólo 14 ml/L de sangre, en comparación con 62 ml/L para el cerebro y 114 ml/L para el corazón (cuadro 33-1). La PO_2 de la corteza renal tiene valores de casi 50 mmHg. Por otra parte, la conservación del gradiente osmótico en la médula renal requiere un flujo sanguíneo relativamente bajo. Por tanto, no es de sorprender que el flujo sanguíneo sea de casi 2.5 ml/g/min en la porción externa de la médula y de 0.6 ml/g/min en la porción interna de la médula. Sin embargo, se realiza un trabajo metabólico, sobre todo para reabsorber sodio ionizado en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, de manera que cantidades de oxígeno relativamente grandes son extraídas de la sangre en la médula renal. La PO_2 de la médula tiene cifras de casi 15 mmHg. Esto hace que la médula sea vulnerable a la hipoxia si se reduce más el flujo sanguíneo. El óxido nítrico, las prostaglandinas y muchos péptidos cardiovasculares en esta región funcionan de una manera paracrina para preservar el equilibrio entre el flujo sanguíneo bajo y las necesidades metabólicas.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

MEDICIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La **tasa filtración glomerular** (**GFR**) es la cantidad de ultrafiltrado plasmático que se forma por minuto y que se mide en animales intactos de experimentación y en seres humanos, al cuantificar el nivel de una sustancia en el plasma y la cantidad excretada. La sustancia utilizada para medir la GFR debe filtrar libremente a través de los glomérulos y no debe secretarse ni resorberse por los túbulos.

Además de la condición de que sea filtrada libremente y que no se reabsorba ni secrete en los túbulos, la sustancia idónea para medir la GFR debe ser atóxica y que el organismo no la metabolice. La inulina, polímero de fructosa con un peso molecular de 5 200, cumple con dichas condiciones en los humanos y muchos animales y se utiliza para medir la GFR.

La depuración plasmática por riñones es el volumen de plasma del cual los riñones extraen o eliminan totalmente una sustancia en un lapso particular (por lo común en minutos). La cantidad de la sustancia que aparece en la orina por unidad de tiempo es el resultado de la filtración renal de un número particular de mililitros de plasma que la contenían. La GFR y la depuración se miden en ml/min.

Por ende, si se designa la sustancia con la letra X, el filtrado glomerular equivale a la concentración de X en la orina (U_X) por el **flujo urinario** por unidad de tiempo ($\dot{V}$) divididos por la **concentración plasmática arterial** de X (P_X) o $U_X\dot{V}/P_X$. **Este valor se denomina depuración de X** (**C_X**).

En la práctica, se aplica por vía intravenosa una dosis de carga (bolo) de inulina, seguida de una infusión continua para mantener constante la concentración en plasma arterial. Después que es equilibrada la inulina con los líquidos corporales, se obtiene una muestra de orina en un periodo exacto y se consigue una muestra de plasma en el momento intermedio durante la recolección. Se valoran las concentraciones plasmáticas y urinarias de inulina y se calcula el aclaramiento:

$$U_{IN} = 35 \text{ mg/ml}$$
$$\dot{V} = 0.9 \text{ ml/min}$$
$$P_{IN} = 0.25 \text{ mg/ml}$$
$$C_{IN} = \frac{U_{IN}\dot{V}}{P_{IN}} = \frac{35 \times 0.9}{0.25}$$
$$C_{IN} = 126 \text{ ml/min}$$

La depuración de creatinina (C_{Cr}) también se utiliza para conocer la GFR, aunque parte de ella es secretada por los túbulos y en consecuencia la eliminación de dicho metabolito es un poco mayor que la de la inulina. A pesar de esto, la eliminación de la creatinina endógena permite conocer con precisión razonable la función de la GFR, porque las cifras concuerdan bastante bien con las de la GFR medidas con inulina **(cuadro 37-2)**. Pese a tal situación, se utilizan con mayor frecuencia los valores de **P_{Cr} como tasa de la función renal (normal = 1 mg/100 ml)**.

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR NORMAL

La velocidad del filtrado glomerular en una persona sana de constitución promedio equivale a casi 125 ml/min. Esta magnitud se correlaciona muy bien con el área de superficie, pero los valores en las mujeres son 10% más bajos que los correspondientes a los varones, inclusive después de la corrección con respecto al área de superficie. Un valor de 125 ml/min es 7.5 L/h, o 180 L/día, en tanto el volumen urinario normal corresponde a casi 1 L/día. Por consiguiente, de manera normal se reabsorbe 99% o más del filtrado. A una velocidad de filtración glomerular de 125 ml/min, en un día los riñones filtran un volumen de líquido equivalente a cuatro tantos del agua corporal total, 15 tantos el volumen del líquido extracelular y 60 tantos el volumen plasmático.

CUADRO 37-2 **Cifras normales de depuración (eliminación) de diferentes solutos**

Sustancia	Depuración (ml/min)
Glucosa	0
Sodio	0.9
Cloruro	1.3
Potasio	12
Fosfato	25
Urea	75
Inulina	125
Creatinina	140
PAH	560

CONTROL DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los factores que controlan la filtración a través de los capilares glomerulares son los mismos que los que determinan la filtración a través de todos los demás capilares (cap. 31), es decir, el tamaño del lecho capilar, la permeabilidad de los capilares y los gradientes de presión hidrostática y osmótica a través de la pared capilar. Para cada nefrona:

$$GFR = K_f\,[(P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T)]$$

donde K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular, es el producto de la conductividad hidráulica en la pared de los capilares glomerulares (es decir, su permeabilidad) y el área de superficie de filtración efectiva; P_{GC}, presión hidrostática media en los capilares glomerulares; P_T, presión hidrostática media en el túbulo (espacio de Bowman); π_{GC}, presión oncótica del plasma en los capilares glomerulares y, π_T, presión oncótica del filtrado en el túbulo (espacio de Bowman).

PERMEABILIDAD

La permeabilidad de los capilares glomerulares es casi 50 veces mayor comparada con la de los capilares en el músculo esquelético. Las sustancias neutras con diámetros moleculares efectivos menores de 4 nm son filtradas libremente y la filtración de las sustancias neutras con diámetros de más de 8 nm es casi nula. Entre estos valores, la filtración es inversamente proporcional al diámetro. Sin embargo, las sialoproteínas presentes en la pared de los capilares glomerulares tienen carga negativa y los estudios con dextranos cargados negativa y positivamente indican que las cargas negativas repelen las sustancias de carga negativa en la sangre, lo cual da por resultado que la filtración de las sustancias aniónicas de 4 nm de diámetro sea menor que la mitad de las sustancias neutras del mismo tamaño. Este fenómeno probablemente explica por qué la albúmina, que posee un diámetro molecular efectivo de alrededor de 7 nm, normalmente tenga una concentración glomerular de sólo 0.2% de su concentración plasmática en vez de la concentración más elevada que cabría esperar con base sólo en el diámetro. La albúmina presente en la circulación sanguínea muestra carga negativa. Por el contrario, la filtración de sustancias catiónicas es mayor en comparación con la de las sustancias neutras.

La cantidad de proteína que se encuentra en la orina normalmente es menor de 100 mg/día y la mayor parte de ésta no es filtrada, sino que se deriva de las células tubulares desprendidas. La presencia de cifras importantes de albúmina en la orina se denomina **albuminuria**. En la nefritis, las cargas negativas en la pared glomerular están disipadas y quizás aparezca albuminuria por este motivo, sin que ocurra un incremento del tamaño de los "poros" de la membrana.

TAMAÑO DEL LECHO CAPILAR

Las contracciones de las células del mesangio pueden alterar el coeficiente de ultrafiltración glomerular y originar disminución de dicho coeficiente, lo cual se debe en gran parte a una reducción del área disponible para la filtración. La contracción de los puntos donde se

CUADRO 37–3 Agentes que producen contracción o relajación de las células del mesangio

Contracción	Relajación
Endotelinas	ANP
Angiotensina II	Dopamina
Vasopresina	PGE$_2$
Noradrenalina	cAMP
Factor activador de plaquetas	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	
Tromboxano A$_2$	
PGF$_2$	
Leucotrienos C$_4$ y D$_4$	
Histamina	

PGF$_2$, prostaglandina F$_2$; ANP, péptido natriurético auricular; PGE$_2$, prostaglandina E$_2$; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

bifurcan las asas capilares tal vez desvía el flujo sanguíneo, alejándolo de algunas de las asas y, en otras partes, las células del mesangio contraídas se distorsionan y comprimen la luz de los capilares. En el **cuadro 37-3** se enumeran los fármacos que se han utilizado para afectar las células del mesangio. La angiotensina II constituye un regulador importante de la contracción del mesangio y en los glomérulos existen receptores de angiotensina II. Además, algunas pruebas indican que las células del mesangio sintetizan renina.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA Y OSMÓTICA

La presión en los capilares glomerulares es más elevada si se le compara con la de otros lechos capilares, en virtud de que las arteriolas aferentes son ramas rectas y cortas de las arterias interlobulillares. Asimismo, las arteriolas eferentes, vasos "corriente abajo" de los glomérulos, muestran una resistencia relativamente elevada. La presión hidrostática capilar es contrarrestada por la presión hidrostática generada en la cápsula de Bowman; también se neutraliza con el gradiente de presión oncótica generado en los capilares glomerulares ($\pi_{GC} - \pi_T$). En situaciones normales, la presión oncótica del filtrado en el túbulo es insignificante y el gradiente básicamente es igual a la presión oncótica originada por las proteínas plasmáticas.

En la **figura 37-5** se muestran las presiones efectivas que se observan en un tipo de ratas. La presión de filtración neta (P_{UF}) tiene cifras 15 mmHg en el extremo aferente de los capilares glomerulares, pero desciende a cero (es decir, si alcanza el equilibrio de la filtración) proximal al extremo eferente de los capilares glomerulares. Esto se debe a que el líquido abandona el plasma y aumenta la presión oncótica conforme la sangre pasa a través de los capilares glomerulares. En la figura 37-5, también se muestra la modificación calculada en $\Delta\pi$ en un capilar glomerular idealizado. Es evidente, asimismo, que las porciones de los capilares glomerulares de modo normal no contribuyen a la formación del ultrafiltrado glomerular; es decir, el intercambio a través de los capilares glomerulares es limitado por el flujo más que por la difusión. También es notorio que una reducción en la velocidad de elevación de la curva de Δ producida por un aumento en el flujo plasmático renal aumentaría la filtración, ya que incrementaría la distancia donde tendría lugar la filtración a través de los capilares.

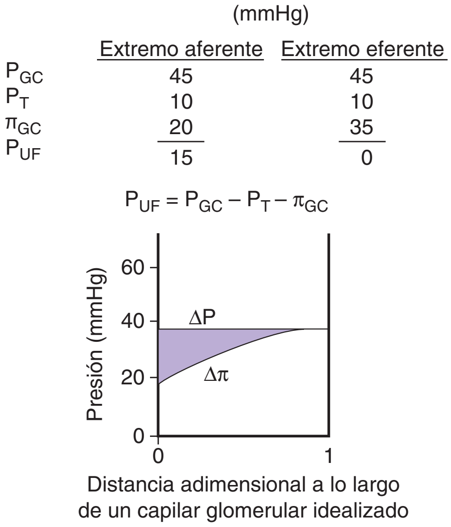


FIGURA 37-5 Presión hidrostática (P_{GC}) y presión osmótica (π_{GC}) en un capilar glomerular en la rata. P_T, presión en la cápsula de Bowman; P_{UF}, presión de filtración neta. La presión oncótica del filtrado en el túbulo (π_T) normalmente es insignificante. De manera que la $\Delta\pi = \pi_{GC}$, $\Delta P = P_{GC} - P_T$. (Con autorización de Mercer PF, Maddox DA, Brenner BM: Current concepts of sodium chloride and water transport by the mammalian nephron. West J Med 1974;120:33.)

Es muy variable el alcance del equilibrio de la filtración entre las especies y la medición del coeficiente de ultrafiltración glomerular conlleva algunas incertidumbres. No está bien dilucidado si en el ser humano se logra un equilibrio de la filtración.

CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Las variaciones en los factores descritos en párrafos precedentes y enumerados en el **cuadro 37-4** tienen efectos previsibles sobre el filtrado glomerular. Las modificaciones en la resistencia de los vasos

CUADRO 37–4 Factores que afectan la GFR

Cambios en el flujo sanguíneo renal
Cambios en la presión hidrostática de los capilares glomerulares
Cambios en la presión arterial sistémica
Constricción arteriolar aferente o eferente
Cambios en la presión hidrostática de la cápsula de Bowman
Obstrucción ureteral
Edema renal en el interior de la cápsula renal tensa
Cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas: deshidratación, hipoproteinemia (factores menores)
Cambios en el K_f
Cambios en la permeabilidad de los capilares glomerulares
Cambios en el área de superficie de filtración efectiva

K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular.

renales como consecuencia de la autorregulación tienden a estabilizar la presión de filtración, pero cuando la presión arterial sistémica media desciende por debajo del intervalo de autorregulación (fig. 37-4), la GFR se reduce súbitamente. La GFR tiende a mantenerse cuando la constricción de las arteriolas eferentes es mayor comparada con la de las aferentes, pero la constricción de unas y otras disminuye el flujo sanguíneo en los túbulos.

FRACCIÓN DE FILTRACIÓN

El cociente de la GFR a flujo plasmático renal, la **fracción de filtración**, normalmente presenta un valor de 0.16 a 0.20. La GFR varía menos que el flujo plasmático renal. Cuando hay un descenso de la presión arterial sistémica, la GFR desciende menos que el filtrado plasmático renal en virtud de la constricción de las arteriolas eferentes y por consiguiente, aumenta la fracción de filtración.

FUNCIÓN TUBULAR

GENERALIDADES

La cantidad de cualquier sustancia (X) filtrada es el producto del filtrado glomerular y la concentración plasmática de la sustancia ($C_{ln}P_X$). Las células tubulares pueden añadir mayor concentración de las sustancias al filtrado (secreción tubular), pueden retirar parte de la sustancia o toda la sustancia del mismo (reabsorción tubular) o pueden hacer ambas cosas. La cantidad de la sustancia excretada por unidad de tiempo ($U_X\dot{V}$) equivale a la cantidad filtrada más la **cantidad neta transportada** por los túbulos. Esta última cifra es indicada de manera conveniente por el símbolo T_X (fig. 37-6). La eliminación de la sustancia equivale a la GFR cuando no se produce una secreción tubular neta o reabsorción, y dicha eliminación supera a la GFR si hay una secreción tubular neta y es menor que la tasa de filtración glomerular cuando ocurre una reabsorción tubular neta.

Gran parte de los conocimientos sobre la filtración glomerular y la función tubular se ha obtenido mediante el empleo de técnicas de micropunción. Es factible insertar micropipetas en los túbulos de riñón viviente y valorar la composición del aspirado de líquido tubular con el uso de técnicas microquímicas. Además, se pueden insertar dos pipetas en un túbulo e irrigarse el túbulo *in vivo*. Como alternativa, es posible estudiar *in vitro* los segmentos de túbulos aislados irrigados y se pueden desarrollar células tubulares así como estudiarse en cultivo.

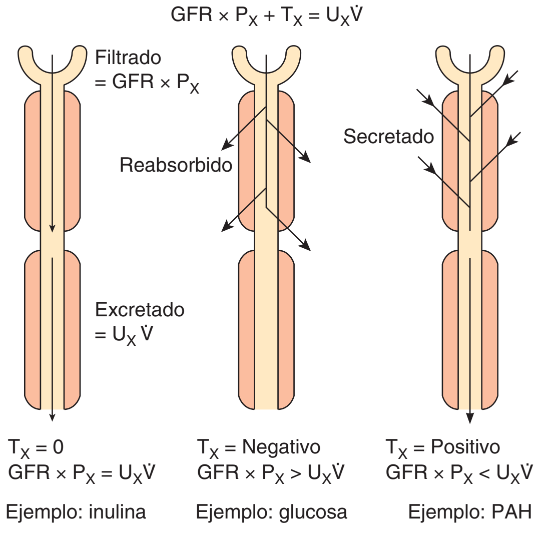


FIGURA 37-6 Función tubular. Véase en el texto la explicación de los símbolos.

MECANISMOS DE REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULARES

Las proteínas pequeñas y algunas hormonas peptídicas son reabsorbidas en los túbulos proximales mediante endocitosis. Otras sustancias son secretadas o reabsorbidas en los túbulos por difusión pasiva entre las células y a través de éstas por medio de difusión facilitada a través de gradientes químicos o eléctricos o el transporte activo en contra de tales gradientes. El movimiento ocurre por medio de conductos iónicos, moléculas de intercambio, moléculas de cotransporte y bombas. Hoy en día, se han clonado muchas de ellas y se está estudiando su regulación.

Es importante advertir que las bombas y otras unidades de la membrana luminal son diferentes a las encontradas en la membrana basolateral. Tal como se comentó en el caso del epitelio gastrointestinal, es precisamente la distribución polarizada que se mencionó, la que permite el desplazamiento neto de solutos a través de los epitelios.

Al igual que los sistemas de transporte en otras partes, el sistema de transporte activo en los riñones tiene una tasa máxima, o **transporte máximo** (**Tm**), a la cual pueden transportar un soluto específico. Como consecuencia, la cantidad de un soluto específico transportado es proporcional a su cifra presente hasta el transporte máximo para el soluto, pero a concentraciones más altas, se **satura** el mecanismo de transporte y no se aprecia un incremento de la cantidad transportada. Sin embargo, los transportes máximos para algunos sistemas son considerables y es difícil saturarlos.

Asimismo, cabe hacer notar que el epitelio tubular, al igual que el del intestino delgado, es un **epitelio poroso** por cuanto las uniones intercelulares hacen posible el paso de agua y electrólitos en cierta medida. El grado en el que la filtración por esta **vía paracelular** contribuye al flujo neto de líquido y solutos hacia los túbulos y fuera de los mismos es controvertido dado que es difícil cuantificarlo, pero pruebas actuales parecen indicar que es un factor importante en el túbulo proximal. Una indicación de esto es que la paracelina-1, una proteína ubicada en las uniones intercelulares, se relaciona con la reabsorción de iones magnesio (Mg^{2+}), y una mutación con pérdida de función del gen para su síntesis genera una eliminación urinaria intensa de magnesio y calcio (Ca^{2+}) ionizados.

REABSORCIÓN DE IONES SODIO

La reabsorción de iones sodio y cloruro (Cl^-) desempeña una función importante en la homeostasis de los electrólitos y el agua del organismo. Además, el transporte del sodio ionizado se acopla al movimiento de hidrogeniones (H^+), glucosa, aminoácidos, ácidos orgánicos, fosfato y otros electrólitos y sustancias a través de las paredes tubulares. En el cuadro 37-5 se enumeran los principales cotransportadores e intercambiadores que operan en las diversas porciones de la nefrona. En los túbulos proximales, la región gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, los túbulos distales y los

CUADRO 37-5 **Proteínas de transporte que intervienen en el movimiento del ion sodio (Na^+) y el cloruro (Cl^-) a través de las membranas apicales de las células tubulares renales**[a]

Sitio	Transportador apical	Función
Túbulo proximal	CT de Na^+/glucosa	Captación de Na^+, captación de glucosa
	CT de Na^+/P_i CT de Na^+	Captación de Na^+, captación de P_i
	CT de aminoácidos	Captación de Na^+, captación de aminoácido
	CT de Na^+/lactato	Captación de Na^+, captación de lactato
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Intercambiador de Cl/base	Captación de Cl^-
Asa ascendente gruesa	CT de Na-K-2Cl	Captación de Na^+, captación de Cl^-, captación de K^+
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Conductos del K^+	Extrusión de K^+ (reciclamiento)
Túbulo contorneado distal	CT del NaCl	Captación de Na^+, captación de Cl^-
Túbulo colector	Conducto del Na^+ (ENaC)	Captación de Na^+

[a] La captación indica el movimiento desde la luz tubular hasta el interior de las células, la extrusión es el movimiento desde el interior de la célula hasta la luz tubular. CT, cotransportador; P_i, fosfato inorgánico.

Datos de Schnermann JB, Sayegh EI: *Kidney Physiology*. Lippincott-Raven, 1998.

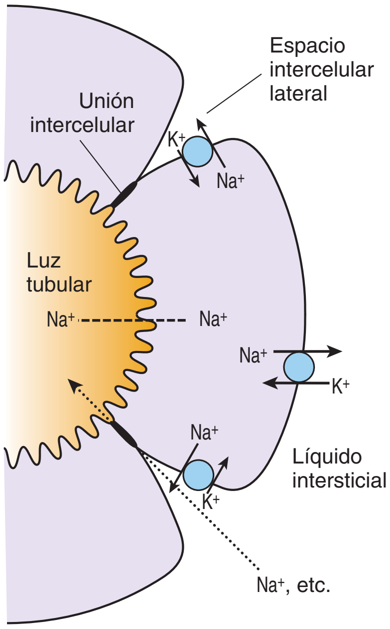


FIGURA 37-7 **Mecanismo de reabsorción del ion sodio (Na^+) en el túbulo proximal.** Este ion se desplaza fuera de la luz tubular por medio de un mecanismo de cotransporte e intercambio a través de la membrana apical del túbulo (*línea de rayas*). El sodio ionizado es transportado activamente hacia el líquido intersticial por la Na, K-ATPasa que opera en la membrana basolateral (*flechas continuas*). El ion potasio (K^+) entra en el líquido intersticial a través de los conductos de potasio. Una pequeña cantidad de ion sodio, otros solutos y agua (H_2O) vuelve a entrar a la luz tubular mediante el transporte pasivo a través de las uniones intercelulares (*línea punteada*).

túbulos colectores, el ion sodio se desplazan mediante cotransporte o intercambio desde la luz tubular hasta las células epiteliales de los túbulos por medio de sus gradientes de concentración y eléctrico, y luego es bombeado activamente desde estas células hacia el espacio intersticial. El ion sodio es bombeado hacia el intersticio por la Na, K-ATPasa activa en la membrana basolateral. Por consiguiente, el sodio se transporta de modo activo fuera de todos los segmentos del túbulo renal, excepto en las porciones delgadas del asa de Henle. En el capítulo 2, se describe con detalle la operación de la bomba de sodio ampliamente distribuida. Ésta origina la extrusión de tres iones sodio en intercambio por dos de potasio, los cuales son bombeados hacia el interior de la célula.

Las células tubulares de la nefrona están conectadas por uniones justas en los bordes luminales, pero hay un espacio entre las células en las áreas restantes de sus bordes laterales. Gran parte del sodio ionizado es transportado de manera activa hacia los **espacios intercelulares laterales** (fig. 37-7).

Normalmente, alrededor de 60% del sodio ionizado filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, principalmente mediante el intercambio de sodio-hidrógeno (Na-H). Otro 30% es absorbido a través del cotransportador de Na-2Cl-K en la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

En los segmentos de la nefrona, el desplazamiento paracelular pasivo de sodio también contribuye a la resorción global de dicho ion. En el túbulo contorneado distal se absorbe 7% del Na^+ filtrado, por parte del cotransportador de sodio y cloruro. La parte restante del ion sodio filtrado, casi 3%, se absorbe a través de los conductos epiteliales de sodio (EnaC) en los túbulos colectores y ésta es la porción que es regulada por la aldosterona en los ajustes homeostáticos del equilibrio de sodio ionizado.

REABSORCIÓN DE GLUCOSA

La glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato se reabsorben junto con el ion sodio en la porción inicial del túbulo proximal (fig. 37-8). La glucosa suele ser una de las sustancias extraídas de la orina mediante transporte activo secundario. Es filtrada a una tasa aproximada de 100 mg/min (80 mg/100 ml de plasma × 125 ml/min). Básicamente se reabsorbe toda la glucosa y no más de algunos miligramos aparecen en la orina en un periodo de 24 h. La cantidad reabsorbida es proporcional a la filtrada y por tanto, a la concentración plasmática de glucosa (P_G) multiplicada por el filtrado glomerular hasta conseguir el transporte máximo (Tm_G). Cuando se supera este último, aumenta la cantidad de glucosa en la orina (fig. 37-9). El transporte máximo de glucosa asciende a casi 375 mg/min en varones y a 300 mg/min en mujeres.

El **umbral renal** para la glucosa es la concentración plasmática a la cual aparece inicialmente esta sustancia en la orina en cantidades mayores de las mínimas normales. Es de esperar que el umbral renal sea de casi 300 mg/100 ml, es decir, 375 mg/min (de transporte máximo de glucosa) divididos por 125 ml/min (tasa de filtración glomerular). No obstante, el umbral renal efectivo es de casi 200 mg/100 ml de

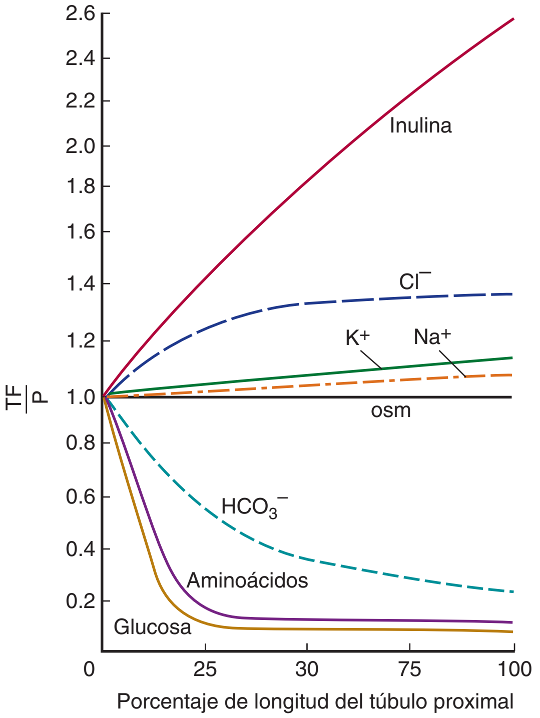


FIGURA 37-8 Reabsorción de diversos solutos en el túbulo proximal. TF/P, índice de concentración líquido:plasma tubular. (Cortesía de FC Rector Jr.)

plasma arterial, lo cual corresponde a una concentración en sangre venosa de casi 180 mg/100 ml. En la figura 37-9 se muestra por qué el umbral renal efectivo es menor comparado con el umbral previsto. Se obtendría la curva "ideal" que se muestra en este diagrama si el transporte máximo de glucosa en todos los túbulos fuese idéntico y si toda la glucosa se extrajera de cada túbulo cuando el volumen filtrado estuviese por debajo del transporte máximo de glucosa. Esto no ocurre así y, en el ser humano, por ejemplo, la curva real es redondeada y se desvía bastante de la curva "ideal". Tal desviación se denomina **desbordamiento**. La magnitud de este último es inversamente proporcional a la avidez con la cual el mecanismo de transporte fija la sustancia que transporta.

MECANISMO DE TRANSPORTE DE LA GLUCOSA

La reabsorción de glucosa en los riñones es similar a la de glucosa en el intestino (cap. 26). La glucosa y el sodio ionizado se unen al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT) 2 en la membrana apical y la glucosa es transportada hacia la célula a medida que el ion sodio se desplaza a través de su gradiente eléctrico y químico. Este ion es bombeado después fuera de la célula hacia el intersticio y la glucosa es conducida por el transportador de glucosa (GLUT) 2 hacia el líquido intersticial. Por lo menos en la rata, se observa también cierto transporte por transportador de glucosa dependiente de sodio 1 y el transportador de glucosa 1.

El SGLT 2 se une de manera específica al dextroisómero (isómero D) de la glucosa y la tasa de transporte de la D-glucosa es muchos tantos mayor que la de la L-glucosa. El transporte de glucosa en los riñones es inhibido, lo mismo que en el intestino, por el glucósido vegetal **florizina**, el cual compite con la D-glucosa por la unión al transportador.

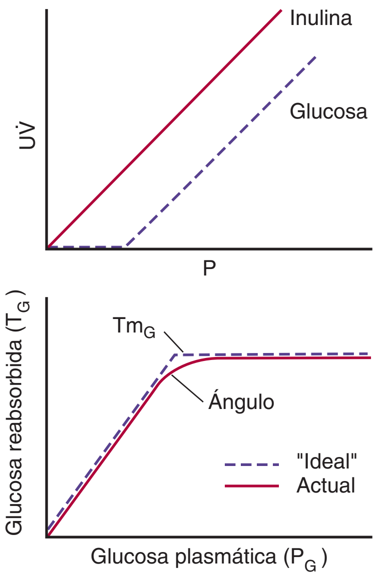


FIGURA 37-9 Transporte renal de la glucosa. Arriba: relaciones de la concentración plasmática (P) y la excreción (UV) de glucosa e inulina. **Abajo:** relación entre la concentración plasmática de glucosa (P_G) y la cantidad de glucosa que se reabsorbe (T_G).

OTROS EJEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

Al igual que la reabsorción de glucosa, la de aminoácidos es muy intensa en la primera porción del túbulo contorneado proximal. La absorción en este sitio se parece a la que ocurre en el intestino (cap. 26). Los principales transportadores en la membrana apical cotransportan sodio ionizado, en tanto los transportadores en las membranas basolaterales no son dependientes de ion sodio. Este último es bombeado fuera de las células por la Na, K-ATPasa y los aminoácidos salen por difusión pasiva o facilitada hacia el líquido intersticial.

Parte del cloruro se reabsorbe con sodio ionizado y iones potasio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Además, se han identificado dos miembros de la familia de los **conductos del cloro** en el riñón. Las mutaciones del gen para uno de los conductos renales se vinculan con cálculos renales de calcio e hipercalciuria (**enfermedad de Dent**), pero aún no se ha esclarecido de qué manera está vinculado el transporte tubular de ion calcio y cloruro.

TRANSPORTE DE ÁCIDO *p*-AMINOBUTÍRICO

La dinámica de transporte de este ácido ilustra la operación de los mecanismos de transporte activo que secretan sustancias hacia el líquido tubular (Recuadro clínico 37-1). La carga filtrada de ácido *p*-aminobutírico es una función lineal de la concentración plasmática, pero la secreción del mismo aumenta a medida que se eleva la presión parcial de ácido *p*-aminobutírico (P_{PAH}) sólo hasta que se alcanza una tasa de secreción máxima de ácido *p*-aminobutírico (Tm_{PAH}) (fig. 37-10). Cuando la P_{PAH} es baja, la eliminación de ácido *p*-aminobutírico está elevada; pero cuando aumenta la presión parcial de ácido

RECUADRO CLÍNICO 37-1

Sustancias secretadas por los túbulos

Los derivados del ácido hipúrico además del ácido *p*-aminobutírico (PAH), el rojo fenólico y otros colorantes a base de sulfonftaleína, la penicilina y diversos colorantes yodados son secretados activamente hacia el líquido tubular. Las sustancias que normalmente se generan en el organismo y son secretadas por los túbulos comprenden diversos sulfatos etéreos, esteroides y otros glucurónidos, así como el ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La furosemida, diurético con acción en el asa de Henle y los diuréticos tiazídicos son aniones orgánicos que penetran a los sitios de acción en los túbulos (rama ascendente gruesa y túbulo contorneado distal, respectivamente) cuando son secretados en la orina por el túbulo proximal.

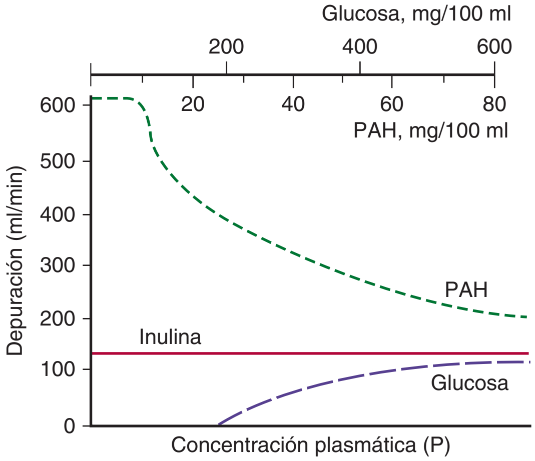


FIGURA 37-11 **Depuración de inulina, glucosa y ácido *p*-aminobutírico (PAH) a diversas concentraciones plasmáticas de cada sustancia en el ser humano.**

p-aminobutírico por encima del transporte máximo de dicho ácido (Tm_{PAH}), su eliminación desciende de forma progresiva. Con el tiempo se acerca a la depuración de la inulina (C_{In}) (fig. 37-11), ya que la cantidad de ácido *p*-aminobutírico secretada se convierte en una fracción cada vez más pequeña de la cifra total excretada.

Por lo contrario, la eliminación de glucosa es básicamente de cero a valores de presión parcial de glucosa por debajo del umbral renal; sin embargo, por arriba del umbral, esta eliminación aumenta hasta llegar a la de inulina a medida que se incrementa la presión parcial de glucosa.

Ya se describió antes la utilización del C_{PAH} para conocer el flujo plasmático renal efectivo.

RETROALIMENTACIÓN TUBULOGLOMERULAR Y EQUILIBRIO GLOMEROLOTUBULAR

Las señales provenientes del túbulo renal en cada nefrona retroalimentan para afectar la filtración en su glomérulo. A medida que aumenta la tasa de flujo a través de la rama ascendente del asa de Henle y la primera porción del túbulo distal, disminuye la filtración glomerular en la misma nefrona y, por lo contrario, una reducción en el flujo incrementa la GFR (fig. 37-12). Este proceso, denominado **retroalimentación tubuloglomerular**, tiende a conservar la constancia de la carga que llega al túbulo distal.

El sensor para esta respuesta es la **mácula densa**. La cantidad de líquido que entra en el túbulo distal en el extremo de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, depende de la cantidad de iones sodio y cloruro presente en el mismo. Tales iones entran a las células de la mácula densa a través del cotransportador de Na-K-2Cl que opera en sus membranas apicales. El aumento de sodio ionizado produce un incremento de la actividad de la Na, K-ATPasa y un aumento consecutivo en la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP) propicia la formación de más adenosina. Tal vez esta última es secretada por la membrana basal de las células. Ésta ejerce su acción a través de los

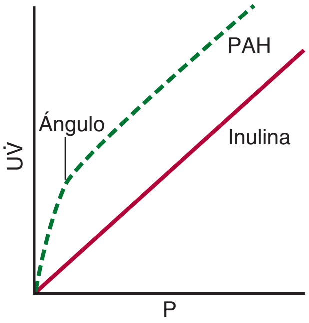


FIGURA 37-10 **Relación entre las concentraciones plasmática (P) y la excreción (UV) de ácido *p*-aminobutírico (PAH) e inulina.**

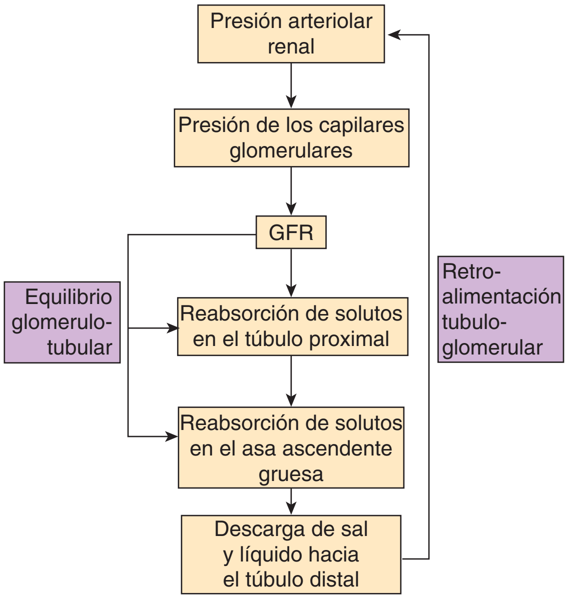

Presión arteriolar renal
Presión de los capilares glomerulares
GFR
Equilibrio glomerulo-tubular
Reabsorción de solutos en el túbulo proximal
Retro-alimentación tubulo-glomerular
Reabsorción de solutos en el asa ascendente gruesa
Descarga de sal y líquido hacia el túbulo distal

FIGURA 37-12 **Mecanismos del equilibrio glomerulotubular y la retroalimentación tubuloglomerular.**

CUADRO 37-6 Alteraciones del metabolismo del agua producida por la vasopresina en seres humanos. En cada caso, la carga osmótica expresada es 700 mosm/día

	GFR (ml/min)	Porcentaje de reabsorción de agua filtrada	Volumen de orina (L/día)	Concentración de orina (mosm/kg H_2O)	Ganancia o pérdida de agua más que de soluto (L/día)
Orina isotónica con respecto al plasma	125	98.7	2.4	290	…
Vasopresina (antidiuresis máxima)	125	99.7	0.5	1400	Ganancia de 1.9
Sin vasopresina (diabetes insípida "completa")	125	87.1	23.3	30	Pérdida de 20.9

receptores de adenosina A_1 sobre las células de la mácula densa e incrementa su liberación de iones calcio hacia el músculo liso vascular en las arteriolas aferentes. Esto genera vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una disminución consecutiva del filtrado glomerular. Probablemente un mecanismo similar genera una señal que reduce la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes en la arteriola aferente (cap. 38), pero esto aún no se ha esclarecido.

En cambio, un incremento de la GFR origina un aumento de la reabsorción de solutos y, por tanto de agua, principalmente en el túbulo proximal, de manera que, en general, el porcentaje de soluto reabsorbido se mantiene constante. Este proceso se llama **equilibrio glomerulotubular** y es muy notorio para el ion sodio. El cambio en la reabsorción de dicho ion ocurre al cabo de algunos segundos después de un cambio en la filtración, de manera que quizás intervenga un factor humoral extrarrenal. Como otra alternativa, un factor corresponde a la presión oncótica en los capilares peritubulares. Cuando el filtrado glomerular es alto, hay un incremento relativamente considerable de la presión oncótica del plasma que sale de los glomérulos a través de las arteriolas eferentes y, por consiguiente, de sus ramas capilares. Esto eleva la reabsorción de sodio ionizado del túbulo. Sin embargo, también intervienen otros mecanismos intrarenales aún no identificados.

TRANSPORTE DE AGUA

En situaciones normales, el glomérulo filtra 180 L de líquido por día, en tanto el volumen urinario promedio por día asciende a casi 1 L. Se puede excretar la misma cantidad de soluto por 24 h en un volumen urinario de 500 ml, con una concentración de 1 400 mosm/kg o en un volumen de 23.3 L con una concentración de 30 mosm/kg (cuadro 37-6). Tales cifras demuestran dos hechos importantes. En primer lugar, se reabsorbe un mínimo de 87% del agua filtrada, aun cuando el volumen urinario sea de 23 L y en segundo lugar, la reabsorción de la parte restante del agua filtrada puede variar sin afectar la excreción total de solutos. Por tanto, cuando está concentrada la orina, el agua se retiene más que los solutos y, cuando se halla diluida, se pierde agua del organismo más que los solutos. Los dos hechos tienen gran importancia en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. Un control decisivo de la diuresis de agua lo lleva a cabo la vasopresina, que actúa sobre los túbulos colectores.

ACUAPORINAS

La difusión rápida de agua a través de las membranas celulares depende de la presencia de los conductos de agua, las proteínas de la membrana integral denominadas **acuaporinas**. Hasta el momento, se han clonado 13 acuaporinas. Sin embargo, sólo cuatro de ellas (acuaporinas 1, 2, 3 y 4) desempeñan una función decisiva en el riñón. Más adelante, se analizan las funciones de las acuaporinas 1 y 2 en el transporte renal de agua.

TÚBULO PROXIMAL

El transporte activo de muchas sustancias ocurre desde el líquido presente en el túbulo proximal, pero algunos estudios de micropunción han demostrado que el líquido se preserva básicamente isoosmótico en el extremo del túbulo proximal (fig. 37-8). La **acuaporina 1** se ubica en la membrana basolateral tanto como en la apical de los túbulos proximales y su presencia permite el desplazamiento rápido del agua fuera del túbulo a través de los gradientes osmóticos establecidos por el transporte activo de solutos y se mantiene la isotonicidad. Dado que el cociente de la concentración en plasma (TF/P) de la sustancia no reabsorbible inulina corresponde a 2.5 a 3.3 en el extremo del túbulo proximal, se deduce que para el tiempo en que el filtrado llega a este punto, se ha retirado 60 a 70% del soluto filtrado y 60 a 70% del agua filtrada (fig. 37-13).

Cuando se produjo bloqueo génico de la acuaporina 1 en ratones, la permeabilidad del agua en el túbulo proximal se redujo 80%. Al someter a deshidratación a los ratones, su osmolalidad urinaria no aumentó (<700 mosm/kg), aun cuando estuviesen presentes otras acuaporinas renales. En personas con mutaciones que eliminan la actividad de la acuaporina 1, la anomalía del metabolismo del agua no es tan grave, aunque su respuesta a la deshidratación está alterada.

ASA DE HENLE

Según se mencionó antes, las asas de Henle de las nefronas yuxtaglomerulares se sumergen de manera profunda en las pirámides medulares antes de drenar hacia los túbulos contorneados distales en la corteza y todos los túbulos colectores descienden de nuevo a través de las pirámides medulares para drenar en las puntas de las pirámides hacia la pelvis renal. Hay un incremento graduado de la osmolalidad del intersticio de las pirámides en el ser humano: la osmolalidad en las puntas de las papilas puede llegar a casi 1 200 mosm/kg de agua, alrededor de cuatro tantos la del plasma. La rama descendente del asa de Henle es permeable al agua, dada la presencia de **acuaporina 1** tanto en la membrana apical como en la basolateral, pero la rama ascendente es impermeable al agua. Los iones sodio y potasio y el cloruro son cotransportados fuera del segmento grueso de la

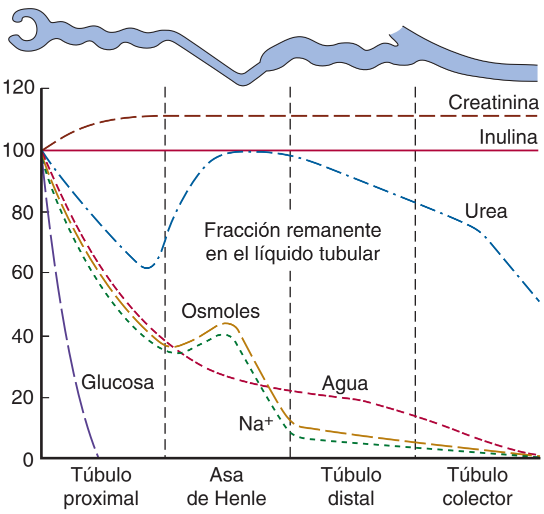


FIGURA 37-13 Cambios en el porcentaje de la cantidad filtrada de sustancias que permanecen en el líquido tubular en toda la longitud de la nefrona cuando hay vasopresina presente. (Modificada de Sullivan LP, Grantham JJ: *Physiology of the Kidney*, 2nd ed. Lea & Febiger, 1982.)

rama ascendente. En consecuencia, el líquido que está en la rama descendente del asa de Henle se vuelve **hipertónico** a medida que el agua sale del túbulo hacia el intersticio hipertónico. En la rama ascendente, aquél se torna más diluido por el desplazamiento de ion sodio y cloruro fuera de la luz tubular y cuando el líquido llega a la parte superior del haz de la rama ascendente (el llamado **segmento de dilución**) se vuelve entonces **hipotónico** con respecto al plasma. Al pasar por la rama descendente del asa de Henle, se reabsorbe otro 15% del agua filtrada, de manera que aproximadamente 20% del agua filtrada entra en el túbulo distal y, en este punto, el cociente TF/P de la inulina equivale a casi 5.

En la rama ascendente gruesa, un transportador cotransporta un ion sodio, un ion potasio y un cloruro desde la luz tubular hasta las células tubulares. Éste es otro ejemplo del transporte activo secundario; el sodio ionizado experimenta un transporte activo desde las células hasta el intersticio gracias a la Na, K-ATPasa presente en las membranas basolaterales de las células, lo cual conserva bajo el ion sodio intracelular. El transportador de Na-K-2Cl tiene dos dominios transmembrana con aminos y carboxilos terminales intracelulares; es un miembro de una familia de transportadores encontrada en muchos otros lugares, como las glándulas salivales, el tubo digestivo y las vías respiratorias.

El ion potasio se difunde de nuevo hacia la luz tubular y vuelve hacia el intersticio a través de los conductos de ROMK (conducto del potasio de la membrana apical) y otros conductos de potasio. El cloruro se desplaza hacia el intersticio a través de los conductos del ClC-Kb (fig. 37-14).

TÚBULO DISTAL

El túbulo distal, sobre todo su primera parte, es en efecto una extensión del segmento grueso de la rama ascendente; es relativamente impermeable al agua y la reabsorción constante de soluto más que solvente diluye más el líquido tubular.

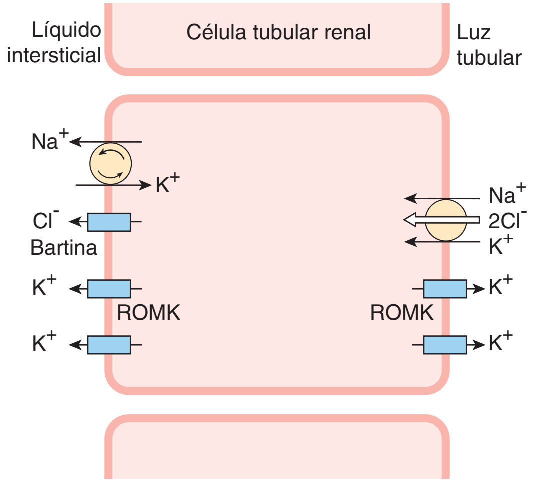


FIGURA 37-14 Transporte de cloruro de sodio (NaCl) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El cotransportador de Na-K-2Cl desplaza estos iones hacia la célula tubular mediante el transporte activo secundario. El ion sodio (Na^+) es transportado fuera de la célula hacia el intersticio por la Na, K-ATPasa en la membrana basolateral de la célula. El cloruro (Cl^-) sale en los conductos basolaterales del ClC-Kb Cl^-. La bartina, una proteína de la membrana celular, es esencial para la función normal de ClC-Kb. El ion potasio (K^+) se desplaza desde la célula hasta el intersticio y la luz tubular mediante el ROMK y otros conductos de potasio (Recuadro clínico 37-2).

TÚBULOS COLECTORES

Estos túbulos muestran dos porciones: una cortical y una medular. Los cambios de la osmolalidad y el volumen en los túbulos colectores dependen de la cantidad de vasopresina que actúa sobre los túbulos. Esta hormona antidiurética de la neurohipófisis aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores al agua. La sustancia clave para la acción de la vasopresina sobre los túbulos colectores es la acuaporina 2. A diferencia de las demás acuaporinas, ésta se almacena en las vesículas intracitoplásmicas de las células principales. La vasopresina hace posible una inserción rápida de estas vesículas en la membrana apical de las células. El efecto es mediado por el receptor de vasopresina V_2, el 5-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y la proteína cinasa A. Intervienen elementos citoesqueléticos, como las proteínas motrices que se encuentran en el microtúbulo (dineína y dinactina) al igual que las proteínas fijadoras de filamento de actina como la miosina 1.

Cuando hay suficiente vasopresina para producir una antidiuresis máxima, el agua se desplaza fuera del líquido hipotónico que entra en los túbulos colectores corticales hacia el intersticio de la corteza y el líquido tubular se vuelve isotónico. De esta manera, se retira hasta 10% del agua filtrada. Luego, el líquido isotónico entra a los túbulos colectores de la médula con un cociente de TF/P de inulina de casi 20. Otro 4.7% adicional o más del filtrado se reabsorbe hacia el intersticio hipertónico de la médula renal, lo cual genera una orina concentrada con un cociente TF/P de inulina de más de 300. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede llegar a 1 400 mosm/kg de agua, lo cual corresponde a cinco tantos la osmolalidad del plasma, reabsorbiéndose un total de 99.7% del agua filtrada (cuadro 37-6). En otras especies, es aún mayor la capacidad para concen-

RECUADRO CLÍNICO 37-2

Mutaciones genéticas para transportadores renales

Las mutaciones de genes individuales para muchos transportadores y conductos de sodio renales causan síndromes específicos, como el de Bartter, el de Liddle y la enfermedad de Dent. Se ha descrito un gran número de mutaciones.

El **síndrome de Bartter** es un trastorno poco común, pero interesante, causado por el transporte anómalo en el asa ascendente gruesa. Se caracteriza por la pérdida crónica de ion sodio en la orina y la hipovolemia resultante que produce estimulación de la secreción de renina y aldosterona sin hipertensión, más hiperpotasemia y alcalosis. El trastorno puede generarse por mutaciones con pérdida de función en el gen para cualesquiera de cuatro proteínas clave: el cotransportador de Na-K-2Cl, el conducto del K^+ ROMK, el conducto para el Cl^- ClC-Kb o la **bartina**, una proteína de la membrana integral descrita recientemente, que es necesaria para la función normal de los conductos del Cl^- ClC-Kb.

La estría vascular en el oído interno interviene en el mantenimiento de la concentración elevada de iones potasio (K^+) en la escala media que es esencial para la audición normal. Ésta contiene los conductos del Cl^- ClC-Kb y ClC-Ka. El síndrome de Bartter vinculado con la mutación de los conductos de ClC-Kb no se relaciona con sordera en virtud de que los conductos de ClC-Ka pueden transportar la carga. Sin embargo, los dos tipos de conductos de cloruro son dependientes de la bartina, de manera que los pacientes con el síndrome de Bartter debido a la bartina mutada también son sordos.

Otro efecto interesante involucra las proteínas policistina 1 (PKD-1) y policistina 2 (PKD-2). La primera al parecer es un receptor de iones calcio (Ca^{2+}) que activa un conducto iónico inespecífico vinculado con la proteína policistina 2. Se desconoce la función normal de este conducto iónico evidente, pero las dos proteínas son anómalas en la **nefropatía poliquística autosómica dominante**, en la que el parénquima renal es reemplazado de modo progresivo por quistes llenos de líquido hasta que se produce una insuficiencia renal completa.

trar la orina. La osmolalidad máxima de la orina es de casi 2 500 mosm/kg en perros, aproximadamente 3 200 mosm/kg en ratas de laboratorio y de hasta 5 000 mosm/kg en algunos roedores del desierto.

Cuando no se dispone de vasopresina, el epitelio del túbulo colector es relativamente impermeable al agua. Por tanto, el líquido se mantiene hipotónico y grandes volúmenes fluyen hacia la pelvis renal. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede ascender hasta 30 mosm/kg de H_2O. La impermeabilidad de las regiones distales de la nefrona no es absoluta; junto con la sal que es bombeada fuera del líquido del túbulo colector, alrededor de 2% del agua filtrada se reabsorbe cuando no está presente la vasopresina. Sin embargo, puede excretarse hasta 13% del agua filtrada y el flujo urinario puede llegar a 15 ml/min o más.

MECANISMO DE CONTRACORRIENTE

El mecanismo de concentración depende de la preservación de un gradiente de **osmolalidad creciente** en las pirámides medulares. Este gradiente es producido por la operación de las asas de Henle como **multiplicadores de contracorriente** y se conserva gracias a la actividad de los vasos rectos como **intercambiadores de contracorriente**. Un sistema de contracorriente es uno en el cual, por un tramo, el flujo de entrada se desplaza paralelo, en sentido contrario, muy cerca del flujo de salida. Esto se observa tanto en las asas de Henle como en los vasos rectos de la médula renal (fig. 37-3).

La operación de cada asa de Henle como un multiplicador de contracorriente depende de la elevada permeabilidad de la rama descendente delgada al agua (gracias a la acuaporina 1), del transporte activo de ion sodio y cloruro fuera de la rama ascendente gruesa y de la afluencia del líquido tubular desde el túbulo proximal y su salida hacia el túbulo distal. El proceso puede explicarse al utilizar los pasos hipotéticos que llevan al estado de equilibrio normal, aunque dichos pasos no ocurran *in vivo*. También es importante recordar que el equilibrio se mantiene a menos que se elimine por depuración el gradiente osmótico. En la **figura 37-15** se resumen estos pasos para una nefrona cortical que no posee una rama ascendente delgada. Se presupone primero un estado donde la osmolalidad equivale a 300 mosm/kg de agua en todas las ramas descendente y ascendente, así como también en el intersticio medular (fig. 37-15A). Se asume además que las bombas que operan en la rama gruesa ascendente pueden bombear 100 mosm/kg de ion sodio y cloruro desde el líquido tubular hasta el intersticio, con aumento de la osmolalidad intersticial a 400 mosm/kg de agua. El agua se desplaza luego fuera de la rama descendente delgada y su contenido se equilibra con el intersticio (fig. 37-15B). Sin embargo, el líquido que contiene 300 mosm/kg de agua ingresa de continuo a esta rama desde el túbulo proximal (fig. 37-15C), de manera que se reduce el gradiente contra el cual se bombean ion sodio y cloruro, y entra una mayor cantidad al intersticio (fig. 37-15D). Mientras tanto, el líquido hipotónico fluye hacia el túbulo distal y el líquido isotónico, después hipertónico, fluye hacia la rama gruesa ascendente. El proceso se preserva al repetirse y el resultado final es un gradiente de osmolalidad desde la parte superior hasta la base del asa.

En las nefronas yuxtaglomerulares con asas más largas y ramas ascendentes delgadas, el gradiente osmótico se dispersa a una mayor distancia y la osmolalidad en la punta del asa es mayor. Esto se debe a que la rama ascendente delgada es relativamente impermeable al agua, pero es permeable al ion sodio y al cloruro. Por consiguiente, dichos iones se desplazan a través de sus gradientes de concentración hacia el intersticio y se presenta una multiplicación de la contracorriente pasiva adicional. Cuanto mayor la longitud del asa de Henle, mayor será la osmolalidad que puede conseguirse en el vértice de la médula renal.

El gradiente osmótico en las pirámides medulares no duraría mucho si el ion sodio y la urea de los espacios intersticiales fuesen retirados de la circulación. Estos solutos se mantienen en las pirámides principalmente porque los vasos rectos operan como intercambiadores de contracorriente **(fig. 37-16)**. Los solutos se difunden fuera de los vasos, conduciendo la sangre a través de la corteza y hacia los vasos que descienden hacia la pirámide. Por el contrario, el agua se difunde fuera de los vasos descendentes y hacia los vasos

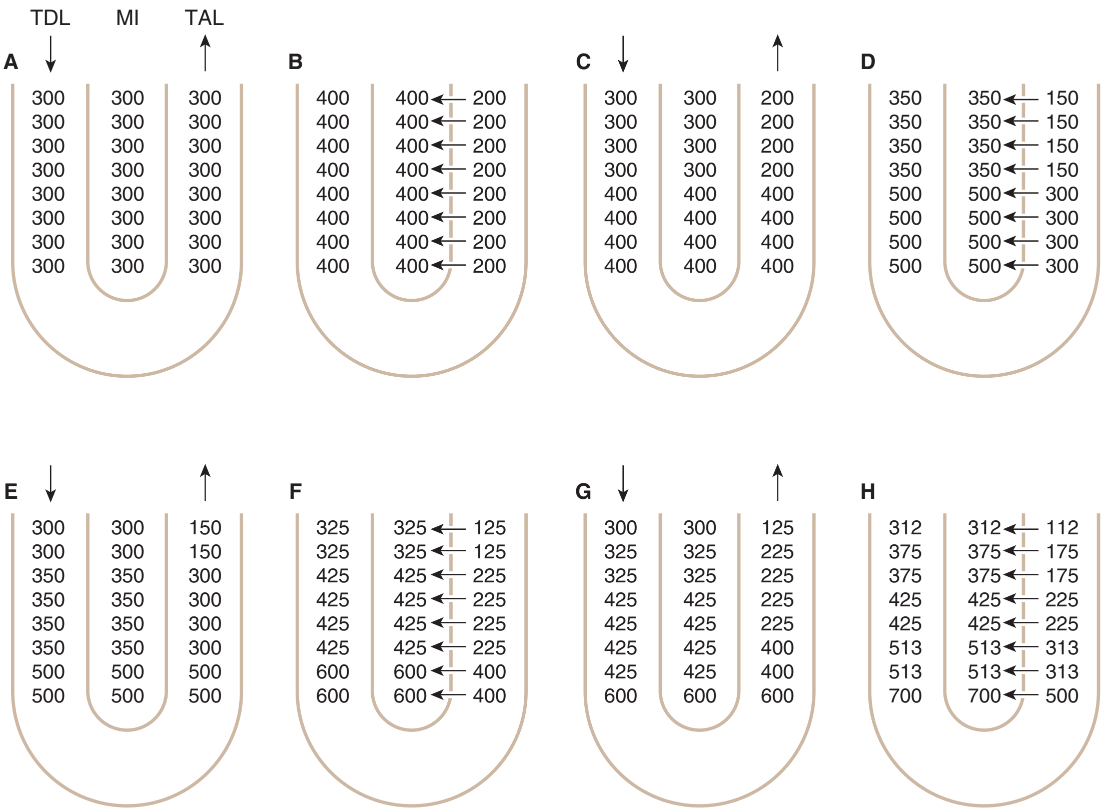


FIGURA 37-15 Operación del asa de Henle como un multiplicador de contracorriente que produce un gradiente de hiperosmolaridad en el intersticio medular (MI). TDL, asa delgada descendente; TAL, asa gruesa ascendente. La generación del gradiente se ilustra según ocurre en pasos hipotéticos, comenzando en A, donde la osmolalidad en las dos ramas y en el intersticio equivale a 300 mosm/kg de agua. Las bombas que operan en la rama ascendente gruesa desplazan sodio ionizado (Na^+) y cloruro (Cl^-) hacia el intersticio, lo cual aumenta su osmolalidad a 400 mosm/kg y esto se equilibra con el líquido que se encuentra en la rama descendente delgada. Sin embargo, el líquido isotónico continúa fluyendo hacia la rama descendente delgada y el líquido hipotónico sale de la rama ascendente gruesa. La operación constante de las bombas propicia que el líquido abandone la rama ascendente gruesa aún más hipotónico, en tanto se acumula la hipertonicidad en el vértice del asa. (Modificada con autorización de Johnson LR [editor]: *Essential Medical Physiology*, Raven Press, 1992.)

ascendentes fenestrados. Por tanto, los solutos tienden a recircular en la médula y, el agua, a desviarse de la misma, de manera que se conserva la hipertonicidad. El agua reabsorbida de los túbulos colectores en las pirámides también es reabsorbida por los vasos rectos y entra en la circulación general. El intercambio de contracorriente es un proceso pasivo, que depende del desplazamiento de agua y quizá no preserve el gradiente osmótico en las pirámides si se detuviera el proceso de multiplicación de contracorriente en las asas de Henle.

Conviene subrayar que hay un gradiente osmótico muy grande en el asa de Henle y, en presencia la vasopresina, en los túbulos colectores. Este sistema de contracorriente hace posible dicho gradiente al difundirse a lo largo de un sistema de túbulos de 1 cm o más de longitud, en vez de hacerlo a través de una sola capa de células, la cual sólo tiene pocos micrómetros de espesor. Existen otros ejemplos de la operación de los intercambiadores de contracorriente en animales. Uno es el intercambio de calor entre las arterias y las venas concomitantes de las extremidades. En un grado menor en el ser humano, pero más en los mamíferos que viven en agua fría, el calor es transferido desde la sangre arterial que fluye hacia las extremidades hasta las venas adyacentes, las cuales drenan la sangre de nuevo hacia el cuerpo; por ello, las puntas de las extremidades se enfrían mientras el resto del cuerpo conserva calor (véase cap. 33).

FUNCIÓN DE LA UREA

La urea contribuye al establecimiento del gradiente osmótico de las pirámides medulares y a la habilidad de formar una orina concentrada en los túbulos colectores. El transporte de urea es mediado por transportadores de esta molécula, al parecer mediante difusión facilitada.

Se conocen al menos cuatro isoformas de la proteína de transporte UT-A en los riñones (UT-A1 a UT-A4); la UT-B se detecta en los eritrocitos y en la rama descendente de los vasos rectos. El transporte de urea en el conducto colector es mediado por UT-A1 y por UT-A3, ambos regulados por la vasopresina. Durante la antidiuresis, cuando el nivel de vasopresina es grande, aumenta la cantidad de urea depositada en el intersticio de la médula renal y con esto aumenta la capacidad de concentración de los riñones. Además, la cantidad de urea en el intersticio medular y en consecuencia en la orina, varía con la cantidad de urea filtrada, lo que a su vez cambia con la ingestión de proteínas con los alimentos. Por todo lo expuesto, una dieta con abundante proteína incrementa la capacidad de los riñones para concentrar la orina, y otra con poca proteína disminuye la capacidad de ambos órganos para efectuar la concentración de dicho líquido.

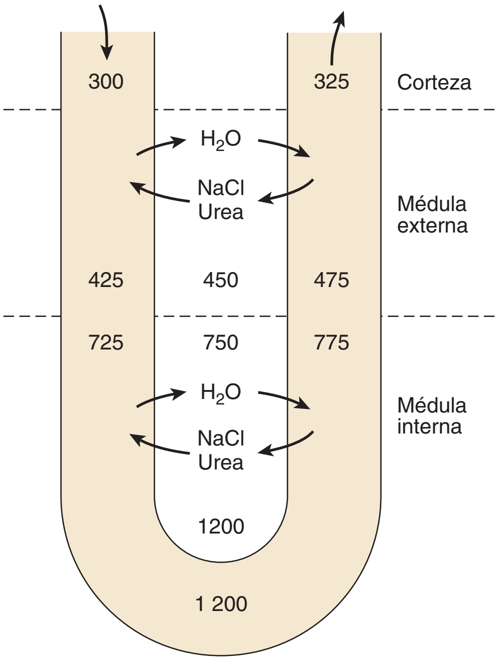


FIGURA 37-16 Operación de los vasos rectos como intercambiadores de contracorriente en el riñón. El cloruro de sodio (NaCl) y la urea se difunden fuera de la rama ascendente del vaso y hacia la rama descendente, en tanto el agua hace lo propio fuera de la rama descendente y hacia la ascendente del asa vascular. (Modificada y reproducida con autorización de Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluid*, 3rd ed. Chicago: Yearbook Medical Publications, 1974.)

DIURESIS OSMÓTICA

La presencia de grandes cantidades de solutos no reabsorbidos en los túbulos renales causa aumento del volumen urinario, lo cual se denomina **diuresis osmótica**. Los solutos no reabsorbidos en los túbulos proximales ejercen un efecto osmótico considerable, ya que el volumen del líquido tubular disminuye y su concentración aumenta. Como consecuencia, "conservan el agua en los túbulos". Además, es limitado el gradiente de concentración en contra del cual puede bombearse sodio ionizado fuera de los túbulos proximales. En situaciones normales, el movimiento de agua fuera del túbulo proximal impide la aparición de cualquier gradiente ostensible, pero la concentración de ion sodio en el líquido desciende cuando se reduce la reabsorción de agua por presencia de mayores cantidades de solutos no reabsorbibles en el líquido tubular. Así, se obtiene el gradiente de concentración limitante y se evita la reabsorción proximal adicional de ion sodio; una mayor cantidad de este último permanece en el túbulo y el agua se preserva en el mismo. El resultado es que se presenta al asa de Henle un volumen muy aumentado de líquido isotónico. Este líquido tiene menor concentración de ion sodio, pero aumenta la cifra total de este elemento que llega al asa por unidad de tiempo. En el asa, la reabsorción de agua y sodio ionizado disminuye en virtud del decremento de la hipertonicidad medular. La reducción se debe principalmente a la menor reabsorción de los iones sodio, potasio y cloruro en la rama ascendente del asa a causa del gradiente de concentración limitante para conseguir la reabsorción de sodio ionizado. Una mayor cifra de líquido pasa a través del túbulo distal y dado el decremento del gradiente osmótico a lo largo de las pirámides medulares, se reabsorbe menos agua en los túbulos colectores. El resultado es un aumento notable en el volumen urinario y la excreción de sodio ionizado y otros electrólitos.

La diuresis osmótica se produce por el uso de compuestos, como el manitol y los polisacáridos afines, que son filtrados pero no reabsorbidos. También surge por las sustancias naturales cuando ellas están presentes en cantidades que sobrepasan la capacidad de los túbulos para reabsorberlas. Por ejemplo en la **diabetes mellitus**, si la glucemia está elevada, se incrementa la glucosa en el filtrado glomerular; por tanto, la carga filtrada supera el transporte máximo de glucosa, la cual se mantiene en los túbulos, con poliuria consecuente. La diuresis osmótica también puede ser producida por la infusión de gran cantidad de cloruro de sodio o urea.

Es importante reconocer la diferencia entre la diuresis osmótica y la diuresis de agua. En la diuresis de esta última, la cantidad de agua reabsorbida en las porciones proximales de la nefrona es normal y el flujo de orina máximo que puede generarse asciende a casi 16 ml/min. En la diuresis osmótica, el aumento del flujo urinario se debe a un decremento de la reabsorción de agua en los túbulos proximales y las asas, con lo cual aparecen flujos de orina muy importantes. A medida que aumenta la carga de soluto excretado, la concentración de la orina se acerca a la del plasma (fig. 37-17) pese a la máxima secreción de vasopresina, ya que una fracción cada vez mayor de orina excretada se encuentra en el líquido isotónico del

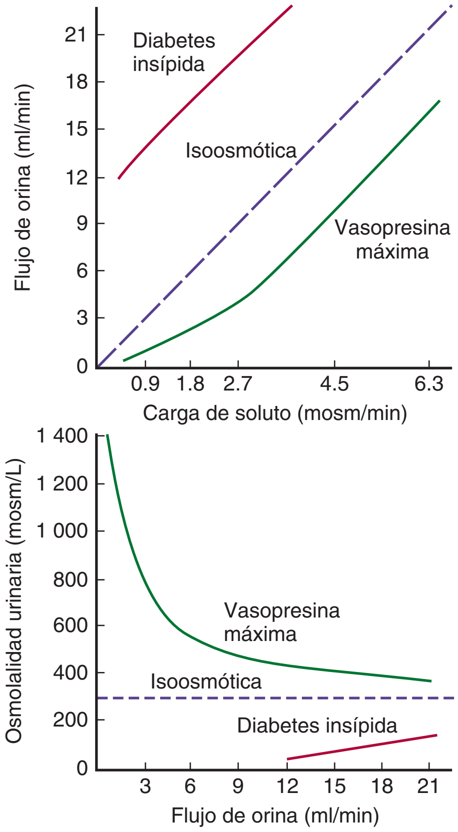


FIGURA 37-17 Relación aproximada entre la concentración de orina y el flujo de orina en la diuresis osmótica en seres humanos. La línea de rayas en el diagrama inferior indica la concentración a la que la orina es isoosmótica con el plasma. (Con autorización de Berliner RW, Giebisch G en: *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*, 9th ed. Brobeck JR [editor]. Williams & Wilkins, 1979.)

túbulo proximal. Si se presenta diuresis osmótica en un animal con diabetes insípida, la concentración de orina se eleva por la misma causa.

RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ORINA CON LA GFR

La magnitud del gradiente osmótico en las pirámides medulares aumenta cuando la velocidad del flujo de líquido a través de las asas de Henle disminuye. Una reducción del filtrado glomerular, como la causada por la deshidratación, genera disminución de volumen de líquido presentado al mecanismo de contracorriente; de esta manera, la velocidad del flujo en las asas disminuye y la orina se vuelve más concentrada. Cuando es bajo el filtrado glomerular, la orina puede tornarse muy concentrada aun en ausencia de vasopresina. Si se constriñe una arteria renal en un animal con diabetes insípida, la orina excretada en el lado de la constricción se vuelve hipertónica a causa de la reducción del filtrado glomerular, en tanto la excretada en el lado opuesto se preserva hipotónica.

"ELIMINACIÓN DE AGUA LIBRE"

Para cuantificar la ganancia o pérdida de agua mediante la excreción de orina concentrada o diluida, a veces se calcula la "eliminación del agua libre" (C_{H_2O}). Ésta es la diferencia entre el volumen de orina y la eliminación de osmoles (C_{osm}):

$$C_{H_2O} = \dot{V} - \frac{U_{osm}\ \dot{V}}{P_{osm}}$$

donde $\dot{V}$ es la velocidad del flujo urinario; U_{osm} y P_{osm} corresponden a las osmolalidades urinaria y plasmática, respectivamente. La eliminación de osmoles es la cantidad de agua necesaria para excretar la carga osmótica en una orina que es isotónica con respecto al plasma. Por tanto, la "eliminación del agua libre" es negativa cuando la orina está hipertónica y positiva cuando la orina es hipotónica. Por ejemplo, utilizando los datos del cuadro 37-6, los valores para la "eliminación del agua libre" son −1.3 ml/min (−1.9 L/día) durante la antidiuresis máxima y 14.5 ml/min (20.9 L/día) cuando no hay vasopresina.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE ION SODIO

Este último es filtrado en grandes cantidades, pero se transporta de forma activa fuera de todas las porciones del túbulo, excepto de la rama delgada descendente del asa de Henle. En condiciones normales, se reabsorbe casi 99% del sodio ionizado filtrado. Dado que el ion sodio es el catión más abundante en el líquido extracelular y que las sales de sodio constituyen más de 90% del soluto osmóticamente activo en el plasma y en el líquido intersticial, la cantidad de sodio ionizado en el cuerpo es un factor primordial que determina el volumen del líquido extracelular. Por tanto, de sorprendente el desarrollo de múltiples mecanismos reguladores en los animales terrestres para controlar la excreción de este ion. A través de la operación de tales procesos de control, el volumen de ion sodio eliminado se ajusta para igualar la cantidad ingerida en una amplia gama de ingestiones alimentarias y el individuo permanece en un equilibrio de sodio ionizado. Si es alto el consumo de sodio o se introduce por goteo intravenoso solución salina, se produce la natriuresis, en tanto que cuando disminuye el líquido extracelular (p. ej., la pérdida de líquido como consecuencia de vómitos o diarrea) disminuye la excreción de sodio. Por ello, la expulsión de este ion por la orina varía de menos de 1 meq/día con una dieta hiposódica, a 400 meq/día o más si es grande la ingestión de sodio con los alimentos.

CUADRO 37-7 Cambios de la excreción de ion sodio (Na^+) que se producirían como resultado de modificaciones en la tasa de filtración glomerular (GFR) si no hubiese cambios concomitantes en la reabsorción de Na^+

GFR (ml/min)	Na^+ en plasma (µeq/ml)	Cantidad filtrada (µeq/min)	Cantidad reabsorbida (µeq/min)	Cantidad excretada (µeq/min)
125	145	18 125	18 000	125
127	145	18 415	18 000	415
124.1	145	18 000	18 000	0

MECANISMOS

Las variaciones en la excreción de sodio se desencadenan a partir de cambios en la GFR (cuadro 37-7) y en la reabsorción tubular, principalmente en 3% del sodio filtrado que llega a los túbulos colectores. Ya se analizaron antes los factores que afectan la GFR, incluida la retroalimentación tubuloglomerular. Los factores que alteran la reabsorción de sodio ionizado son la concentración de aldosterona y otras hormonas corticosuprarrenales vertidas en la circulación sanguínea, el valor de la concentración del péptido natriurético auricular (ANP) y otras hormonas natriuréticas presentes en la circulación, y la tasa de secreción tubular de hidrogeniones y potasio ionizado.

EFECTOS DE LOS CORTICOESTEROIDES SUPRARRENALES

Los mineralocorticoides suprarrenales, como la aldosterona, aumentan la reabsorción tubular de sodio vinculada con la secreción de potasio e hidrogeniones, así como la reabsorción de sodio con cloruro. Cuando se inyectan estas hormonas en animales suprarrenalectomizados, ocurre un periodo de latencia de 10 a 30 min antes de manifestar sus efectos sobre la reabsorción de sodio ionizado, en virtud del periodo necesario para que los esteroides modifiquen la síntesis de proteína a través de su acción sobre el ácido desoxirribonucleico (DNA). Los mineralocorticoides también pueden generar efectos más rápidos mediados por la membrana, pero éstos no resultan evidentes respecto de la excreción de ion sodio en todo el animal. Los mineralocorticoides poseen actividad importante en los túbulos colectores al aumentar el número de conductos epiteliales de sodio (ENaC) activos en esta región de la nefrona. En el capítulo 20, se describen los mecanismos moleculares que al parecer intervienen y se resumen en la figura 37-18.

En el síndrome de Liddle, las mutaciones de los genes que codifican la subunidad β y, con menos frecuencia, la subunidad γ de los

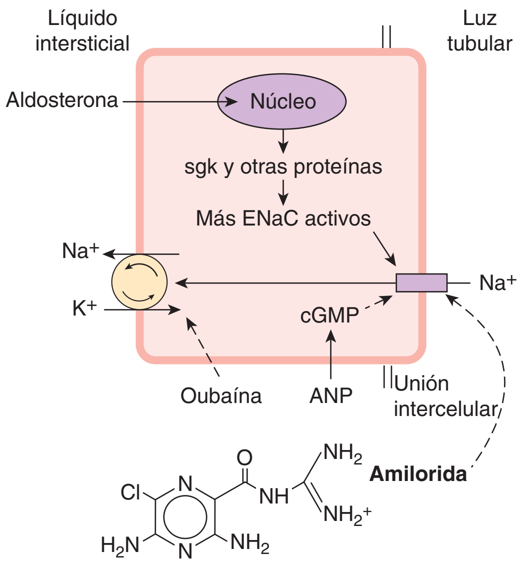


FIGURA 37-18 **Célula principal renal.** El ion sodio (Na^+) entra a través de los conductos epiteliales de sodio (ENaC) en la membrana apical y es bombeado hacia el líquido intersticial por este tipo de conductos pero en la membrana apical; luego, se bombea nuevamente hacia el líquido intersticial por las Na, K-ATPasa en la membrana basolateral. La aldosterona activa el genoma para generar cinasa sérica regulada por glucocorticoides (sgk) y otras proteínas, y aumenta el número de conductos epiteliales de sodio activos. ANP, péptido natriurético auricular; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

conductos epiteliales de sodio hacen que se vuelvan generalmente activos en el riñón. Esto causa retención de este ion e hipertensión.

OTROS EFECTOS HUMORALES

La reducción en el consumo alimentario de sal aumenta la secreción de aldosterona (fig. 20-24), lo cual crea decrementos intensos pero de aparición lenta en la excreción de sodio ionizado. Otra serie de factores humorales afectan la reabsorción de dicho elemento. La prostaglandina E_2 (PGE_2) produce natriuresis, posiblemente al inhibir a la Na, K-ATPasa y tal vez al incrementar el calcio intracelular, que a su vez impide el transporte de sodio a través de los conductos epiteliales del mismo. La endotelina y la interleucina 1 (IL-1) generan natriuresis, quizás al incrementar la formación de PGE_2. El péptido natriurético auricular y las moléculas afines aumentan el 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y esto inhibe el transporte a través de los conductos epiteliales de sodio. La inhibición de la Na, K-ATPasa por otra hormona natriurética, que parece ser la ouabaína producida de manera endógena, también incrementa la excreción de sodio ionizado. La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato por su acción sobre los túbulos proximales. Existe una cantidad apreciable de enzima convertidora de angiotensina en los riñones y éstos convierten 20% de la angiotensina I de la circulación que llega a ellos en angiotensina II. Además, la angiotensina I es generada en los riñones.

La exposición prolongada a las altas concentraciones de mineralocorticoides en la circulación no produce edema en individuos por lo demás normales, en virtud de que los riñones tarde o temprano evaden los efectos de los corticoesteroides. Este **fenómeno de escape**, que tal vez se deba a la mayor secreción de péptido natriurético auricular, se describe en el capítulo 20. Al parecer, éste se encuentra reducido o ausente en las nefronas, en la cirrosis y en la insuficiencia cardiaca y los pacientes con tales enfermedades siguen reteniendo sodio y se tornan edematosos cuando son expuestos a altas concentraciones de mineralocorticoides.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE AGUA

DIURESIS DE AGUA

En el capítulo 17, se describe el mecanismo de retroalimentación que controla la secreción de vasopresina y el modo en que esta última es estimulada por una elevación e inhibida por un descenso de la presión osmótica efectiva del plasma. La **diuresis de agua** generada por beber gran cantidad de líquido hipotónico comienza unos 15 min después de la ingestión de una carga de agua y llega a su máximo en un lapso aproximado de 40 min. El acto de beber produce una pequeña disminución de la secreción de vasopresina antes que se absorba el agua, pero la mayor parte de la inhibición es originada por la reducción de la osmolalidad plasmática después de absorberse el agua.

HIPERHIDRATACIÓN HIPOTÓNICA

Durante la excreción de una carga osmótica promedio, el flujo urinario máximo que puede producirse durante la diuresis de agua es de aproximadamente 16 ml/min. Si se ingiere este líquido con mayor rapidez por algún periodo, se agrava el edema de las células a causa de la captación de agua desde el líquido extracelular hipotónico y, raras veces, sobrevienen los síntomas de **hiperhidratación hipotónica** (intoxicación hídrica). El edema de las células cerebrales genera crisis convulsivas y coma y, eventualmente el deceso. Asimismo, la hiperhidratación hipotónica quizás ocurra cuando la ingestión de agua no se reduce tras la aplicación de vasopresina exógena o cuando surge la secreción de vasopresina endógena en respuesta a estímulos no osmóticos, como el traumatismo quirúrgico. La administración de oxitocina después del parto (para contraer el útero) también origina intoxicación hídrica si no se vigila con gran cuidado el ingreso de agua.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO

Gran parte del potasio filtrado se elimina del líquido tubular por la reabsorción activa de los túbulos proximales y el potasio ionizado luego es secretado hacia el líquido por las células de los túbulos distales. La tasa de secreción de potasio es proporcional a la velocidad de flujo del líquido tubular a través de las porciones distales de la nefrona, en virtud de que cuando el flujo es rápido, se reduce la oportunidad de que la concentración celular del potasio ionizado aumente a un valor que detenga más la secreción. Cuando no hay complicaciones, la cantidad secretada es casi igual a la ingestión de potasio y se mantiene el equilibrio de este elemento. En los túbulos colectores, el sodio ionizado casi siempre se reabsorbe y el potasio se secreta. No hay un intercambio rígido de uno a uno y gran parte del movimiento del ion potasio es pasivo. Sin embargo, hay un acoplamiento eléctrico en el sentido de que la migración intracelular del ion sodio desde la luz, tiende a reducir la diferencia de potencial a través de la célula tubular y esto favorece el desplazamiento del potasio hacia la luz tubular. La excreción de K^+ disminuye cuando es baja la cantidad de Na^+ que llega al túbulo distal. Además, si aumenta la secreción de H^+ disminuirá la excreción de K^+ porque este ion se reabsorbe en las células del conducto colector, en vez de H^+, por medio de la acción de la H,K-ATPasa.

DIURÉTICOS

Si bien una descripción detallada de los fármacos diuréticos queda fuera del ámbito de esta obra, el considerar sus mecanismos de acción constituye un análisis informativo de los factores que afectan al volumen urinario y la excreción de electrólitos. En el cuadro 37-8 se resumen tales mecanismos. El agua, alcohol, diuréticos osmóticos, xantinas y sales acidificantes tienen utilidad clínica escasa y, hoy en día, los antagonistas de la vasopresina se están investigando en estudios clínicos. No obstante, muchos de los otros medicamentos de la lista se utilizan ampliamente en el ejercicio médico.

CUADRO 37-8 **Mecanismo de acción de diversos diuréticos**

Agente	Mecanismo de acción
Agua	Inhibe la secreción de vasopresina
Etanol	Inhibe la secreción de vasopresina
Antagonistas de los receptores de vasopresina V_2, como el astolvaptán	Inhiben la acción de la vasopresina sobre el túbulo colector
Grandes cantidades de sustancias osmóticamente activas, como manitol y glucosa	Favorecen la diuresis osmótica
Xantinas, como cafeína y teofilina	Disminuyan la resorción tubular de Na^+ y aumenta la GFR
Sales acidificantes, como $CaCl_2$ y NH_4Cl	Proporcionan carga de ácido; se amortigua el H^+, pero se excreta un anión con Na^+ cuando se sobrepasa la capacidad de los riñones para reemplazar Na^+ con H^+
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida	Disminuyen la secreción de H^+ con el consecutivo aumento de la excreción de Na^+ y K^+
Metolazona, tiazidas como clorotiazida	Inhiben el cotransportador de Na-Cl en la porción inicial del túbulo distal
Diuréticos de asa, como furosemida, ácido etacrínico y bumetanida	Inhiben al cotransportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa medular del asa de Henle
Natriuréticos retenedores de K^+ como espironolactona, triamtereno y amilorida	Inhiben el "intercambiador" de Na^+-K^+ en los túbulos colectores al impedir la acción de la aldosterona (espironolactona) o al inhibir los ENaC (amilorida)

GFR, tasa de filtración glomerular; $CaCl_2$, cloruro de calcio; NH_4Cl, cloruro de amonio; ENaC, conductos epiteliales de sodio.

Los fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica sólo tienen una eficacia moderada como diuréticos, pero como inhiben la secreción de ácido al disminuir el aporte de ácido carbónico, tienen efectos de gran alcance. La excreción de ion sodio no sólo aumenta a causa del decremento de la secreción de hidrogeniones, sino también se deprime la reabsorción de bicarbonato; y puesto que el H^+ y el K^+ compiten entre sí y con el sodio ionizado, la disminución de la secreción de hidrogeniones facilita la secreción y la excreción de potasio.

La furosemida y otros diuréticos de asa inhiben al cotransportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Éstos originan una natriuresis y caliuresis notables. Las tiazidas impiden el cotransporte de sodio-cloro en el túbulo distal; la diuresis que generan es menos intensa, pero tanto los diuréticos de asa como las tiazidas producen mayor aporte de ion sodio (y líquidos) a los túbulos colectores, lo cual facilita la excreción de potasio. Por tanto, con el tiempo, el agotamiento de este último y la hipopotasemia son complicaciones frecuentes en pacientes que los utilizan, si no reciben el complemento de potasio. Además, los diuréticos ahorradores de potasio actúan en el túbulo colector al inhibir la acción de la aldosterona o al bloquear los conductos endoteliales de sodio.

EFECTOS DE LOS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL

Diversas anomalías son frecuentes en diferentes tipos de nefropatía. La secreción de renina por los riñones y la relación de éstos con la hipertensión se describen en el capítulo 38. Un dato frecuente en diversas modalidades de nefropatía es la presencia urinaria de proteína, leucocitos, eritrocitos y **cilindros**, que constituyen material proteináceo precipitado en los túbulos y eliminado hacia la vejiga. Otras consecuencias importantes de la nefropatía abarcan pérdida de la habilidad de concentrar o diluir la orina, uremia, acidosis y retención alterada de ion sodio (Recuadro clínico 37-3).

PÉRDIDA DE LA PROPIEDAD DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN

En la nefropatía, la orina se vuelve menos concentrada y el volumen urinario suele aumentar y causar **poliuria** y **nicturia** (levantarse por la noche para orinar). La capacidad para formar una orina diluida suele conservarse, pero en la nefropatía avanzada, la osmolalidad de la orina se mantiene constante casi igual que la del plasma, lo cual indica la pérdida de las funciones de dilución y concentración que caracterizan al riñón. La pérdida de estas funciones se debe en parte a la alteración del mecanismo de contracorriente, pero una causa más importante es una reducción de las nefronas funcionales. Cuando se extirpa quirúrgicamente un riñón, se reduce a la mitad el número de nefronas funcionales. La cifra de osmoles secretados no disminuye a ese grado de manera que las nefronas restantes deben

RECUADRO CLÍNICO 37-3

Proteinuria

En muchas enfermedades renales y en un trastorno benigno, la permeabilidad de los capilares glomerulares aumenta y se encuentra proteína en la orina en cantidades más que las trazas habituales (**proteinuria**). La mayor parte de esta proteína es **albúmina** y la anomalía suele designarse como albuminuria. Ya se describió antes la relación de las cargas de la membrana glomerular con la albuminuria. La cantidad de proteína en la orina puede ser muy considerable y, sobre todo en la nefrosis, la pérdida urinaria de proteína quizá supere la velocidad a la que el hígado puede sintetizar proteínas plasmáticas. La hipoproteinemia resultante reduce la presión oncótica y el volumen plasmático disminuye, a veces a valores relativamente bajos, en tanto el líquido edematoso se acumula en los tejidos.

Un trastorno benigno que produce proteinuria es un cambio no bien comprendido en la hemodinámica renal, el cual, en algunos sujetos por lo demás normales, hace que aparezcan proteínas en la orina cuando se encuentran de pie (**albuminuria ortostática**). La orina formada cuando estos individuos están acostados no contiene proteína.

filtrar y excretar mayor cantidad de sustancias osmóticamente activas, lo cual genera lo que en efecto es una diuresis osmótica. En esta última, la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma. Lo mismo ocurre cuando la cantidad de nefronas funcionales se reduce por enfermedad. La mayor filtración de las nefronas remanentes tarde o temprano las lesiona y, por tanto, se pierden más de ellas. El daño resultante de una mayor filtración tal vez se origine de la fibrosis progresiva en las células de los túbulos proximales, pero esto no se ha esclarecido. Sin embargo, el resultado final de esta retroalimentación positiva es la pérdida de tantas nefronas que sobreviene insuficiencia renal completa con **oliguria** o incluso **anuria**.

UREMIA

Cuando los productos de desintegración del metabolismo de las proteínas se acumulan en la sangre, se presenta el síndrome conocido como **uremia**. Los síntomas de esta última consisten en letargo, anorexia, náusea y vómito, deterioro mental y confusión, fasciculaciones, crisis convulsivas y estado de coma. El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y las concentraciones de creatinina están elevados y se utilizan las cifras sanguíneas de estas sustancias como un índice para conocer la gravedad de la uremia. Probablemente no es la acumulación de urea y creatinina en sí sino la de otras sustancias tóxicas (quizá ácidos orgánicos o fenoles) lo que genera los síntomas de uremia.

Las sustancias tóxicas que producen los síntomas de uremia pueden eliminarse al dializar la sangre de pacientes urémicos con un baño de composición apropiada en un riñón artificial (**hemodiálisis**). Los enfermos pueden mantenerse vivos y en un estado de salud aceptable por muchos meses en diálisis, aun cuando se encuentren completamente anúricos o con extirpación de ambos riñones. No obstante, hoy en día el tratamiento de elección ciertamente es el trasplante de riñón de un donador apropiado.

Otras manifestaciones de la insuficiencia renal crónica son anemia, que es causada sobre todo por la insuficiencia para producir eritropoyetina e hiperparatiroidismo secundario, consecutivo a 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 21).

ACIDOSIS

La acidosis es frecuente en la nefropatía crónica dada la insuficiencia para excretar los productos ácidos de la digestión y el metabolismo (cap. 39). En el síndrome poco común de **acidosis tubular renal**, aparece una alteración específica de la propiedad de acidificar la orina y otras funciones renales suelen ser normales. Sin embargo, en la mayoría de los casos de nefropatía crónica, la orina se acidifica al máximo y sobreviene acidosis por cuanto la cantidad total de hidrogeniones que puede secretarse se reduce a causa de la alteración de la producción de amonio (NH_4^+) por los túbulos renales.

CONTROL ANÓMALO DEL ION SODIO

Muchos pacientes con nefropatía retienen cantidades excesivas de sodio ionizado y presentan edema. La retención de este elemento en la nefropatía se debe por lo menos a tres causas. En la glomerulonefritis aguda, una enfermedad que afecta sobre todo los glomérulos, disminuye de modo notable la cantidad de sodio filtrado. En el síndrome nefrótico, un incremento de la secreción de aldosterona contribuye a la retención de sal. En este trastorno, la concentración de proteína plasmática está baja, de manera que el líquido se desplaza desde el plasma hasta los espacios intersticiales y desciende el volumen plasmático. Esto último desencadena aumento de la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina. Una tercera causa de la retención de sodio ionizado y edema en la nefropatía es la **insuficiencia cardiaca**. Las enfermedades renales predisponen a esta insuficiencia, lo cual en parte se debe a la hipertensión que a menudo genera.

VEJIGA

LLENADO

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares, pero no se observan capas de músculo distintivas. Las contracciones peristálticas regulares observadas una a cinco veces por minuto desplazan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga, donde entra en chorros sincrónicos con cada onda peristáltica. Los uréteres tienen un trayecto oblicuo a través de la pared de la vejiga y, aunque no hay esfínteres ureterales en sí, dicho trayecto tiende a mantener los uréteres cerrados excepto durante las ondas peristálticas, lo cual impide el reflujo de orina desde la vejiga urinaria.

VACIAMIENTO

El músculo liso de la vejiga, al igual que el de los uréteres, está dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares. La contracción del músculo circular, denominado **músculo pubovesical**,

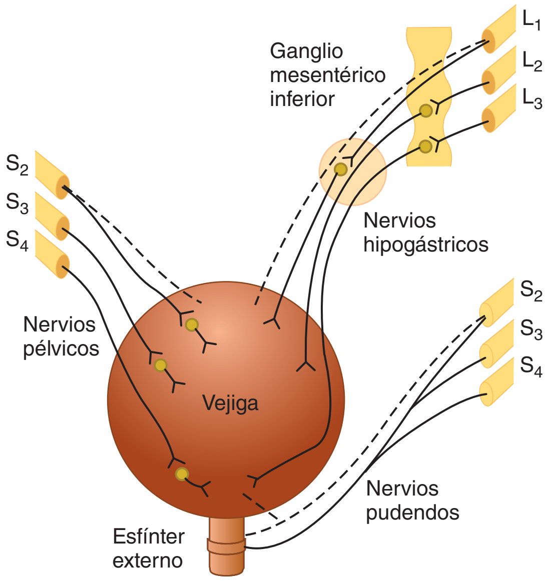


FIGURA 37-19 Inervación de la vejiga. Las líneas de rayas indican nervios sensoriales. Se muestra a la izquierda la inervación parasimpática, en la parte superior derecha la simpática y en la parte inferior derecha la somática.

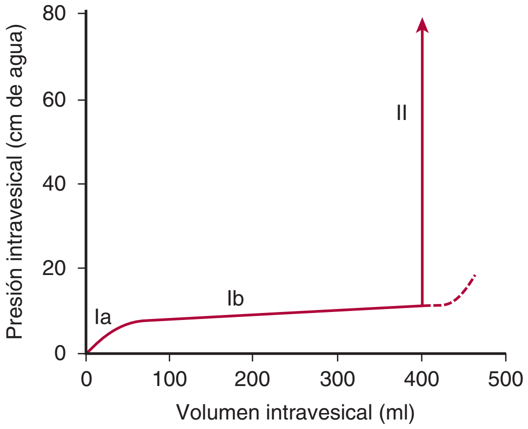


FIGURA 37-20 Cistometrograma en un ser humano normal. Los numerales identifican los tres componentes de la curva descritos en el texto. La línea de rayas señala las relaciones de presión-volumen que se habrían encontrado si no hubiera ocurrido la micción y se hubiera producido el componente II. (Modificada con autorización de Tanagho EA, McAninch JW: *Smith's General Urology,* 15th ed. McGraw-Hill, 2000.)

interviene principalmente en el vaciamiento de la vejiga durante la micción. Los fascículos musculares pasan a cada lado de la uretra y estas fibras a veces se denominan **esfínter uretral interno**, aunque no envuelvan a la uretra. En una porción más distal de esta última, se encuentra un esfínter de músculo estriado, el de la uretra membranosa (**esfínter uretral externo**). El epitelio de la vejiga está constituido por una capa superficial de células planas y una profunda de células cuboidales. En la figura 37-19 se resume la inervación de la vejiga.

La fisiología del vaciamiento vesical y el fundamento fisiológico de sus trastornos son temas sobre los cuales hay mucha confusión. La micción es básicamente un reflejo medular facilitado e inhibido por los centros cerebrales superiores y, al igual que la defecación, está sujeta a la facilitación y la inhibición voluntaria. La orina entra en la vejiga sin generar gran aumento de la presión intravesical hasta que la víscera está bien llena. Además, al igual que otros tipos de músculo liso, el músculo vesical tiene la propiedad de la plasticidad; cuando se estira, la tensión producida inicialmente no se mantiene. La relación entre la presión intravesical y el volumen puede estudiarse al insertar una sonda, vaciar la vejiga y al registrar luego la presión mientras se llena este órgano con incrementos de 50 ml de agua o aire (**cistometría**). Un gráfico de presión intravesical frente al volumen de líquido en la vejiga se denomina **cistometrograma** (fig. 37-20). La curva muestra un leve aumento inicial en la presión cuando surgen los primeros incrementos de volumen; un segmento largo, casi plano, a medida que aparecen más aumentos, y una elevación súbita de la presión mientras se desencadena el reflejo de la micción. En ocasiones, estos tres componentes se denominan segmentos Ia, Ib y II. La primera sensación de urgencia para orinar se percibe a un volumen vesical de casi unos 150 ml y un notable sentido de llenura a los casi 400 ml. La disposición plana del segmento Ib es una manifestación de la ley de Laplace. Esta ley afirma que la presión en una víscera esférica equivale al doble de la tensión de la pared dividida entre el radio. En el caso de la vejiga, la tensión aumenta a medida que se llena el órgano, pero lo mismo ocurre con el radio. Por tanto, el incremento de la presión es leve hasta que el órgano está relativamente lleno.

Durante la micción, los músculos perineales y el esfínter uretral externo se relajan, el músculo pubovesical se contrae y la orina sale por la uretra. Las bandas de músculo liso a cada lado de la uretra al parecer no participan en la micción y se considera que su principal función en los varones es evitar el flujo de semen hacia la vejiga durante la eyaculación.

El mecanismo por el cual se inicia la micción voluntaria aún no se ha dilucidado. Uno de los fenómenos iniciales es la relajación de los músculos del piso de la pelvis y esto puede causar un esfuerzo descendente del músculo pubovesical suficiente para iniciar su contracción. Los músculos perineales del esfínter externo son sensibles de contraerse de manera voluntaria, lo cual impide que la orina pase a la uretra o interrumpa el flujo una vez que ha comenzado la micción. A través de la habilidad aprendida para preservar el esfínter externo en un estado contraído, los adultos pueden retrasar la micción hasta que se presente la oportunidad para orinar. Después de la micción, la uretra femenina se vacía por gravedad. La orina que permanece en la uretra del varón es expulsada por varias contracciones del músculo bulbocavernoso.

CONTROL REFLEJO

El músculo liso de la vejiga muestra alguna actividad contráctil inherente; no obstante, cuando su inervación se halla intacta, los receptores al estiramiento presentes en la pared de la vejiga inician una contracción refleja que posee un umbral más bajo comparado con la respuesta contráctil inherente del músculo. Las fibras de los nervios pélvicos conforman el asa aferente del reflejo de micción y las fibras parasimpáticas que constituyen la rama eferente también viajan en estos nervios. El reflejo está integrado en la porción sacra de la médula espinal. En el adulto, el volumen urinario en la vejiga que suele iniciar una contracción refleja es de casi 300 a 400 ml. Los nervios simpáticos de la vejiga no desempeñan ninguna función en la micción, pero en los varones median la contracción del músculo vesical que impide la entrada de semen en la vejiga durante la eyaculación.

Los receptores al estiramiento en la pared vesical no tienen un sistema nervioso motor pequeño. Sin embargo, el umbral para el reflejo de la micción, al igual que los reflejos de distensión, es ajustado por la actividad de los centros facilitadores e inhibidores presentes en el tallo encefálico. Existe una zona facilitadora en la región de la protuberancia y una zona inhibidora en el mesencéfalo. Después de la transección del tronco del encéfalo inmediatamente arriba de la protuberancia, se reduce el umbral y es menor el llenado de la vejiga que se necesita para desencadenarlo, en tanto después de la transección en la parte superior del mesencéfalo, el umbral para el reflejo básicamente es normal. Hay otra zona facilitadora en la porción posterior del hipotálamo. Los seres humanos con lesiones de la circunvolución frontal superior manifiestan menor deseo para orinar y dificultad para dejar de hacerlo una vez iniciada la micción. Sin embargo, los experimentos de estimulación en animales indican que otras zonas corticales también afectan el proceso. Tal vez ocurra contracción de la vejiga a causa de la facilitación voluntaria del reflejo de micción medular si aquélla contiene sólo algunos mililitros de orina. La contracción voluntaria de los músculos abdominales ayuda a la expulsión de orina al incrementar la presión intraabdominal, pero la micción puede iniciarse sin el pujo si la vejiga está casi vacía.

EFECTOS DE LA DESAFERENTACIÓN

Cuando se seccionan las raíces dorsales sacras en animales de experimentación o se interrumpe por enfermedades de las raíces dorsales, como la **tabes dorsal** en el ser humano, se omiten todas las contracciones reflejas de la vejiga. Ésta se distiende, adelgaza su pared y se vuelve hipotónica, pero se presentan algunas contracciones gracias a la respuesta intrínseca del músculo liso al estiramiento.

EFECTOS DE LA DESNERVACIÓN

Si se destruyen los nervios aferentes y eferentes, como en el caso de tumores de la cauda equina o el filum terminal, la vejiga se pone flácida y distendida por algún periodo. No obstante, de modo gradual se activa el músculo de la "vejiga descentralizada" y se presentan muchas ondas de contracción que expulsan goteos de orina fuera de la uretra. La vejiga se retrae y su pared se hipertrofia. Se desconoce la causa de la diferencia entre la vejiga hipertrófica pequeña observada en este trastorno y la vejiga hipotónica distendida observada cuando sólo se interrumpen los nervios aferentes. El estado hiperactivo en el primer trastorno indica la aparición de hipersensibilización por desnervación aun cuando sean preganglionares las neuronas interrumpidas más que posganglionares (**Recuadro clínico 37-4**).

RECUADRO CLÍNICO 37-4

Alteraciones de la micción

Tres tipos principales de disfunción vesical se deben a lesiones neurales: 1) el causado por interrupción de los nervios aferentes de la vejiga; 2) el originado de la interrupción de los nervios aferentes y eferentes, y 3) el debido a la interrupción de las vías facilitadora e inhibidora descendente del cerebro. En los tres tipos, la vejiga se contrae pero las contracciones casi nunca bastan para vaciar por completo la víscera y en ella queda orina residual.

EFECTOS DE LA TRANSECCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Durante el choque raquídeo, la vejiga queda flácida y no responde. Se sobrellena si la orina gotea a través de los esfínteres (**incontinencia por rebosamiento**). Una vez que desaparece el choque raquídeo, se restablece el reflejo de micción, aunque desde luego no hay un control voluntario ni inhibición o facilitación desde los centros superiores cuando ocurre transección de la médula espinal. Algunos pacientes parapléjicos se ejercitan ellos mismos para iniciar la micción mediante el pinchamiento o las percusiones en sus muslos, con lo cual provocan un reflejo masivo leve (cap. 12). En algunos casos, el reflejo de micción se torna hiperactivo, se reduce la capacidad vesical y se hipertrofia la pared. En ocasiones, este tipo de vejiga se denomina **vejiga neurógena espástica**. La hiperactividad refleja se agrava y puede ser causada por infecciones de la pared vesical.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El plasma entra en los riñones y es filtrado en el glomérulo. A medida que el filtrado pasa por la nefrona y a través de los túbulos, se reduce su volumen y se retira agua y soluto (reabsorción tubular) y se secretan productos de desecho (secreción tubular).
- Una nefrona consta de un túbulo renal individual y su glomérulo. Cada túbulo tiene varios segmentos, comenzando con el túbulo proximal, seguido del asa de Henle (ramas descendente y ascendente), el túbulo contorneado distal, que es el conducto conector, y el túbulo colector.
- Los riñones reciben menos de 25% del gasto cardiaco y es posible medir el flujo plasmático renal por medio de la infusión de ácido *p*-aminohipúrico (PAH) y definir sus concentraciones en la orina y el plasma.
- El flujo sanguíneo renal ingresa al glomérulo a través de la arteriola aferente y lo abandona por la arteriola eferente (cuyo diámetro es más pequeño). El flujo sanguíneo renal es regulado por la noradrenalina (constricción, reducción del flujo), dopamina (vasodilatación, aumento del flujo), angiotensina II (constricción de los vasos), prostaglandinas (dilatación en la corteza renal y constricción en la médula renal) y la acetilcolina (vasodilatación).
- El filtrado glomerular puede medirse mediante una sustancia que es filtrada libremente y que no se absorbe ni se secreta en los túbulos, no es tóxica y no es metabolizada por el cuerpo. La inulina cumple estos criterios y se utiliza ampliamente para medir la GFR.
- La orina se almacena en la vejiga antes de la micción. En la respuesta de la micción participan vías reflejas, pero está sujeta a un control voluntario.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En presencia de vasopresina, la mayor fracción del agua filtrada se absorbe en el
   A) túbulo proximal.
   B) asa de Henle.
   C) túbulo distal.
   D) túbulo colector cortical.
   E) túbulo colector medular.
2. En ausencia de vasopresina, la mayor presión de agua filtrada se absorbe en el
   A) túbulo proximal.
   B) asa de Henle.
   C) túbulo distal.
   D) túbulo colector cortical.
   E) túbulo colector medular.
3. Si la depuración de una sustancia que es filtrada libremente es menor que la de la inulina
   A) hay una reabsorción neta de la sustancia en los túbulos.
   B) ocurre una secreción neta de la sustancia en los túbulos.
   C) la sustancia no se secreta ni se reabsorbe en los túbulos.
   D) la sustancia se une a la proteína en los túbulos.
   E) la sustancia es secretada en el túbulo proximal en mayor grado que en el túbulo distal.
4. La reabsorción de glucosa ocurre en
   A) el túbulo proximal.
   B) el asa de Henle.
   C) el túbulo distal.
   D) el túbulo colector cortical.
   E) el túbulo colector medular.
5. ¿En cuál de las siguientes estructuras ejerce su máximo efecto la aldosterona?
   A) Glomérulo.
   B) Túbulo proximal.
   C) Porción delgada del asa de Henle.
   D) Porción gruesa del asa de Henle.
   E) Túbulo colector cortical.
6. ¿Cuál es la eliminación de una sustancia cuando su concentración en el plasma es de 10 mg/100 ml, su concentración en la orina es de 100 mg/100 ml y su flujo urinario es de 2 ml/min?
   A) 2 ml/min.
   B) 10 ml/min.
   C) 20 ml/min.
   D) 200 ml/min.
   E) No se puede conocer la eliminación a partir de la información proporcionada.
7. A medida que aumenta el flujo urinario durante la diuresis osmótica
   A) la osmolalidad de la orina desciende por debajo de la del plasma.
   B) la osmolalidad de la orina aumenta debido a las mayores cantidades de soluto no reabsorbible presentes en la orina.
   C) la osmolalidad de la orina se acerca a la del plasma por las filtraciones de plasma hacia los túbulos.
   D) la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma porque una fracción cada vez mayor de la orina excretada es líquido isotónico de los túbulos proximales.
   E) Está inhibida la acción de la vasopresina sobre los túbulos renales.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Anderson K-E: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissue. Pharmacol Rev 1993;45:253.

Brenner BM, Rector FC Jr (editors): *The Kidney*, 6th ed, 2 Vols, Saunders, 1999.

Brown D: The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F893.

Brown D, Stow JL: Protein trafficking and polarity in kidney epithelium: From cell biology to physiology. Physiol Rev 1996;76:245.

DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. Physiol Rev 1997;77:75.

Garcia NH, Ramsey CR, Knox FG: Understanding the role of paracellular transport in the proximal tubule. News Physiol Sci 1998;13:38.

Nielsen S, et al: Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. Physiol Rev 2002;82:205.

Spring KR: Epithelial fluid transport: A century of investigation. News Physiol Sci 1999;14:92.

Valten V: Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. News Physiol Sci 2003;18:169.

Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular

CAPÍTULO

38

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir el mecanismo de la conservación de la tonicidad (osmolalidad) del líquido extracelular por las modificaciones del consumo de agua y la secreción de vasopresina.
- Describir los efectos de la vasopresina, los receptores sobre los cuales actúa y cómo se regula su secreción.
- Describir el mecanismo de la preservación del volumen del líquido extracelular mediante modificaciones de la secreción de renina y aldosterona.
- Describir la cascada de reacciones que desencadenan la formación de angiotensina II y sus metabolitos en la circulación sanguínea.
- Enumerar las funciones de la angiotensina II y los receptores sobre los cuales actúa para llevar a cabo estas funciones.
- Describir la estructura y funciones de ANP, BNP y CNP, así como los receptores en los que actúan.
- Describir el sitio y el mecanismo de acción de la eritropoyetina y la regulación de su secreción mediante la retroalimentación.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo es un análisis de los principales mecanismos homeostáticos que operan, principalmente a través de riñones y pulmones para conservar la **tonicidad**, el **volumen** y la **composición iónica específica** del líquido extracelular (ECF). La porción intersticial de este último es el medio líquido de las células y la vida depende de la constancia de este "medio interno del cuerpo" (cap. 1).

CONSERVACIÓN DE LA TONICIDAD

La preservación de la tonicidad del líquido extracelular es la función principal de los mecanismos secretores de vasopresina y de la sed. La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total dividido por el agua corporal total, de manera que ocurren cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua ingerida o que se pierde del organismo. Cuando aumenta la presión osmótica efectiva del plasma, se incrementa la secreción de vasopresina y se estimula el mecanismo de la sed; el agua es retenida en el organismo, con lo cual diluye el plasma hipertónico y se incrementa la ingestión de agua (fig. 38-1). Por lo contrario, cuando el plasma se vuelve hipotónico, disminuye la secreción de vasopresina y se excreta "agua libre de solutos" (agua con exceso de solutos). De esta manera, se mantiene la tonicidad de los líquidos corporales dentro de un intervalo normal estrecho. En el estado de salud, la osmolalidad plasmática fluctúa entre 280 y 295 mosm/kg de H_2O, de manera que la secreción de vasopresina se inhibe al máximo a una osmolalidad de 285 mosm/kg y se estimula a valores más elevados (fig. 38-2).

RECEPTORES DE VASOPRESINA

Existen al menos tres clases de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B} y V_2. Todos están acoplados a la proteína G. Los receptores V_{1A} y V_{1B} actúan a través de la hidrólisis del fosfatidilinositol para aumentar la concentración intracelular de iones calcio (Ca^{2+}). Los receptores V_2 ejercen su acción a través de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) para elevar las concentraciones de 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

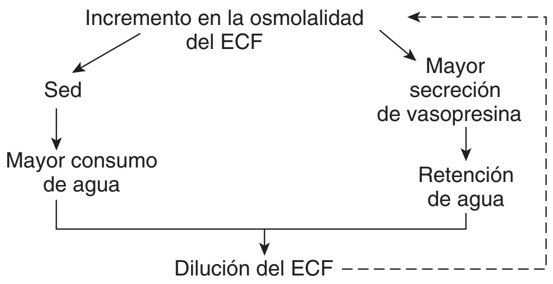

Incremento en la osmolalidad del ECF
Sed
Mayor secreción de vasopresina
Mayor consumo de agua
Retención de agua
Dilución del ECF

FIGURA 38-1 Mecanismos que conservan la tonicidad del líquido extracelular (ECF). La flecha de rayas indica inhibición. (Cortesía de J Fitzsimmons.)

EFECTOS DE LA VASOPRESINA

Puesto que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por el riñón, la vasopresina a menudo se denomina **hormona antidiurética** (**ADH**). Aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón, de manera que el agua entra en el intersticio hipertónico de las pirámides renales. La orina se concentra y su volumen disminuye. Por consiguiente, el efecto global es la retención de agua con exceso de soluto; como consecuencia, disminuye la presión osmótica efectiva de los líquidos corporales. Cuando no se dispone de vasopresina, la orina es hipotónica con respecto al plasma, el volumen urinario se incrementa y ocurre una pérdida neta de agua. Por tanto, se eleva la osmolalidad del líquido corporal.

El mecanismo por el cual la vasopresina ejerce su efecto antidiurético es activado por los **receptores de V_2** e implica la inserción de proteínas llamadas conductos del agua en las membranas apicales (luminales) de las células principales de los túbulos colectores. Hoy en día, se sabe que el desplazamiento del agua a través de las membranas mediante difusión simple aumenta por el movimiento a través de los conductos del agua.

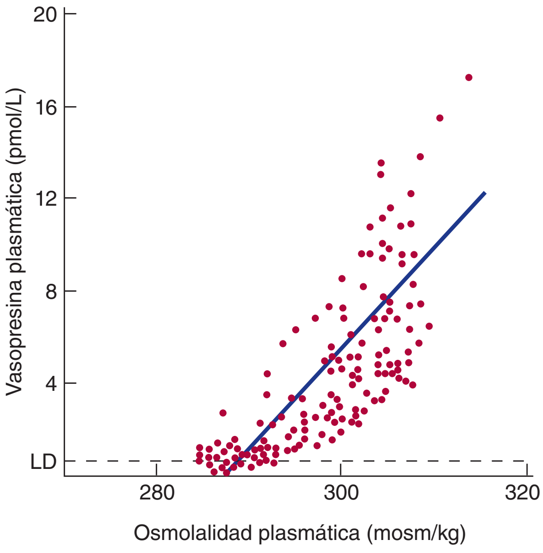


FIGURA 38-2 Relación entre la osmolalidad plasmática y la vasopresina plasmática en adultos sanos durante la infusión de una solución salina hipertónica. LD, límite de detección. (Con autorización de Thompson CJ et al: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin are similar in healthy humans. Clin Sci [Colch] 1986;71:651.)

Los receptores de V_{1A} son mediadores del efecto vasoconstrictor de la vasopresina y ésta es un potente estimulador del músculo liso vascular *in vitro*. Sin embargo, se necesitan relativamente grandes cantidades de vasopresina para elevar la presión arterial *in vivo*, ya que la vasopresina también ejerce su acción sobre el cerebro para generar una disminución del gasto cardiaco. El lugar de esta acción es el **área postrema**, uno de los órganos circunventriculares (cap. 33). La hemorragia es un potente estímulo para la secreción de vasopresina y el descenso de la presión arterial después de la hemorragia es más intenso en animales tratados con péptidos sintéticos que bloquean la actividad vasopresora de la vasopresina. Por ende, al parecer la vasopresina interviene en la homeostasis de la presión arterial.

También se encuentran receptores de V_{1A} en hígado y cerebro. La vasopresina produce glucogenólisis hepática y, como se indicó antes, es un neurotransmisor en encéfalo y médula espinal.

Los receptores de V_{1B} (también denominados receptores de V_3) al parecer son singulares para la adenohipófisis, donde son mediadores del aumento de la secreción de hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH) por los corticótropos.

METABOLISMO

La vasopresina de la circulación rápidamente es inactivada, principalmente en hígado y riñones; tiene una **vida media biológica** de casi 18 min en el ser humano.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA: ESTÍMULOS OSMÓTICOS

La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y es liberada hacia la circulación sanguínea por impulsos de las fibras nerviosas que contienen la hormona. Los factores que afectan su secreción se resumen en el cuadro 38-1. Cuando aumenta la presión osmótica efectiva del plasma por encima de lo normal de 285 mosm/kg, la velocidad de

CUADRO 38-1 Resumen de los estímulos que afectan la secreción de vasopresina

Aumento de la secreción de vasopresina	Disminución de la secreción de vasopresina
Aumento de la presión osmótica efectiva del plasma	Disminución de la presión osmótica efectiva del plasma
Disminución del volumen del líquido extracelular	Aumento del volumen del líquido extracelular
Dolor, emociones, "estrés" y ejercicio	Alcohol
Náusea y vómito	
Posición de pie	
Clofibrato y carbamazepina	
Angiotensina II	

descarga de estas neuronas aumenta y se incrementa la secreción de vasopresina (fig. 38-2). A una osmolalidad de 285 mosm/kg, la vasopresina plasmática se encuentra en los límites de la detección mediante los análisis disponibles, pero probablemente ocurre mayor disminución cuando la osmolalidad plasmática desciende por debajo de este valor. La secreción de vasopresina es regulada por los osmorreceptores situados en el hipotálamo anterior. Éstos se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica y al parecer se hallan en los órganos circunventriculares, principalmente el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) (cap. 33). El umbral osmótico para la sed (fig. 38-1) es el mismo o levemente más elevado que el umbral para la mayor secreción de vasopresina (fig. 38-2) y todavía es dudoso si los mismos osmorreceptores median los dos efectos.

Así, la secreción de vasopresina es controlada por un mecanismo de retroalimentación delicado, el cual opera de continuo para preservar la osmolalidad del plasma. Se presentan cambios importantes en la secreción cuando la osmolalidad se modifica en un mínimo de 1%. Así, la osmolalidad del plasma en los individuos normales se mantiene muy cerca de 285 mosm/L.

EFECTOS DEL VOLUMEN SOBRE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

El volumen del líquido extracelular también afecta la secreción de vasopresina, que aumenta cuando dicho volumen está bajo y disminuye si éste se encuentra alto (cuadro 38-1). Existe una relación inversa entre la tasa de secreción de vasopresina y la velocidad de descarga de las aferentes de los receptores a la distensión en las porciones de presión baja y alta de sistema vascular. Los receptores de presión baja se encuentran en las grandes venas, las aurículas derecha e izquierda y los vasos pulmonares; los receptores de presión alta se hallan en los senos carotídeos y el arco aórtico (cap. 32). Los incrementos exponenciales en la vasopresina plasmática que originan las reducciones de la presión arterial se muestran en la **figura 38-3**. Sin embargo, los receptores de baja presión vigilan la llenura del sistema vascular de manera que las reducciones moderadas del volumen sanguíneo que disminuyen la presión venosa central sin reducir la presión arterial también pueden aumentar la vasopresina plasmática.

Como consecuencia, los receptores de baja presión son los principales mediadores de los efectos del volumen sobre la secreción de vasopresina. Los impulsos pasan desde ellos a través de los nervios vagos hasta el núcleo del haz solitario (NTS). Una vía inhibidora se proyecta desde dicho núcleo hasta la porción ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM) y hay una vía excitadora directa desde esta última hasta el hipotálamo. La angiotensina II refuerza la respuesta a la hipovolemia y la hipotensión al actuar sobre los órganos circunventriculares para aumentar la secreción de vasopresina (cap. 33).

La hipovolemia y la hipotensión que generan trastornos, como una hemorragia, liberan grandes cantidades de vasopresina y si se presenta una hipovolemia, la curva de la respuesta osmótica se desvía a la izquierda **(fig. 38-4)**. También se acentúa su declive. El resultado es la retención de agua y la disminución de la osmolalidad plasmática. Esto comprende hiponatremia, ya que el sodio es el componente del plasma con mayor actividad osmótica.

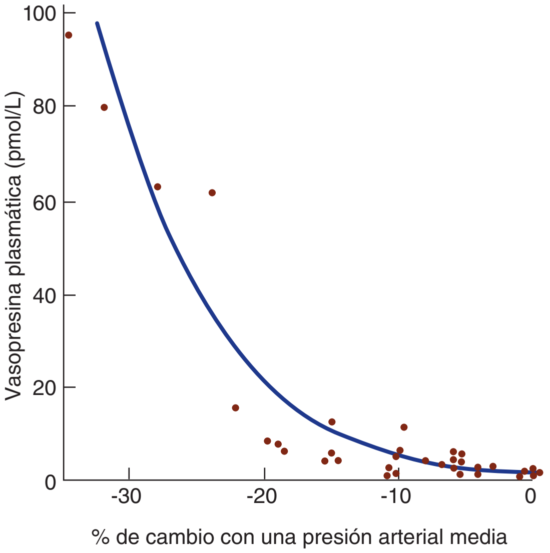


FIGURA 38-3 Relación de la presión arterial media con la vasopresina plasmática en adultos sanos en quienes se provocó una declinación progresiva de la presión arterial mediante la infusión de una dosis graduada del fármaco bloqueador ganglionar trimetafán. La relación es exponencial, no lineal. (Dibujada a partir de datos en Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 1987;253:R671.)

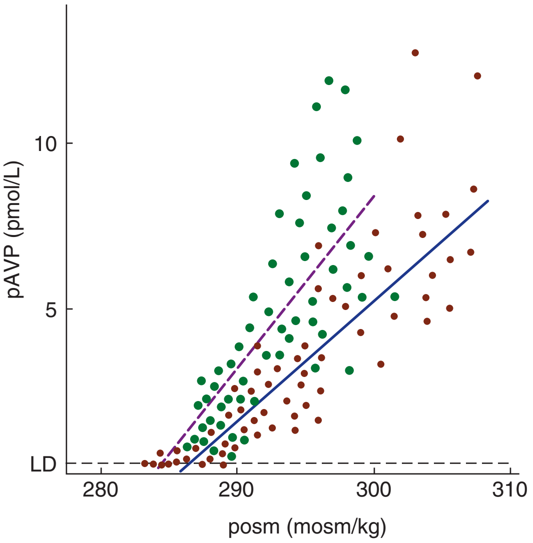


FIGURA 38-4 Efecto de la hipovolemia y la hipervolemia sobre la relación entre la vasopresina arginina plasmática (pAVP) y la osmolalidad plasmática (posm). Se retiraron varias muestras de sangre en diversos momentos a 10 varones normales cuando se provocó una hipovolemia mediante la privación de agua (*círculos verdes, línea de rayas*) y de nuevo cuando se generó una hipervolemia con la infusión de solución salina hipertónica (*círculos rojos, línea continua*). El análisis de regresión lineal definió la relación pAVP = 0.52 (posm – 283.5) para la privación de agua y pAVP = 0.38 (posm – 285.6) para la solución salina hipertónica. LD, límite de detección. Obsérvese la curva más escarpada así como el cambio de la intersección a la izquierda durante la hipovolemia. (Cortesía de CJ Thompson.)

OTROS ESTÍMULOS QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

Diversos estímulos, además de los cambios de la presión osmótica y las alteraciones del volumen del líquido extracelular, aumentan la secreción de vasopresinas. Éstos abarcan dolor, náusea, lesión quirúrgica y algunas emociones (cuadro 38-1). La náusea se vincula con incrementos muy considerables de la secreción de vasopresina. El alcohol disminuye tal secreción.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

En diversos estados clínicos, el volumen y otros estímulos no osmóticos influyen en el control osmótico de la secreción de vasopresina. Por ejemplo, los pacientes que han sido objeto de cirugía pueden tener concentraciones plasmáticas altas de vasopresina en virtud del dolor y la hipovolemia, lo cual quizá propicie la aparición de osmolalidad plasmática baja e hiponatremia por dilución (Recuadro clínico 38-1).

La **diabetes insípida** es el síndrome surgido cuando hay deficiencia de vasopresina (**diabetes insípida central**) o cuando los riñones no reaccionan a la hormona (**diabetes insípida nefrógena**).

Las causas de deficiencia de vasopresina son procesos patológicos que afectan los núcleos supraópticos paraventriculares, el haz hipotalámico hipofisiario o la neurohipófisis. Se ha calculado que 30% de los casos clínicos se debe a lesiones neoplásicas del hipotálamo, sean primarias o metastásicas; 30% es postraumático; 30% idiopático y los restantes se originan de lesiones vasculares, infecciones, enfermedades multiorgánicas, como la sarcoidosis que afecta al hipotálamo, o mutaciones del gen de la prepropresofisina. La enfermedad que se presenta después de la resección quirúrgica de la neurohipófisis puede ser temporal si sólo se lesionan los extremos distales de las fibras supraópticas y paraventriculares, ya que las fibras se recuperan, establecen nuevas conexiones vasculares y comienzan de nuevo a secretar vasopresina.

Los síntomas de diabetes insípida comprenden eliminación de grandes cantidades de orina diluida (**poliuria**) y consumo de gran cantidad de líquido (**polidipsia**), siempre y cuando se mantenga intacto el mecanismo de la sed. La polidipsia conserva sanos a estos pacientes. Si se deprime la sensación de sed por algún motivo y se reduce la ingestión de líquido diluido, aquéllos presentan deshidratación, la cual puede ser letal.

Otra causa de diabetes insípida corresponde a la incapacidad de los riñones para responder a la vasopresina (**diabetes insípida nefrógena**). Se han descrito dos modalidades de esta enfermedad. En una de ellas, hay una mutación del gen para el receptor de V_2, la cual hace que el receptor no responda. Dicho gen se encuentra en el cromosoma X y, por tanto, este trastorno está ligado a X y su herencia es recesiva ligada al género. En la otra presentación del trastorno, ocurren mutaciones en el gen autosómico de la acuaporina 2 y se producen variantes no funcionales de estos conductos del agua, muchos de los cuales no llegan a la membrana apical del túbulo colector sino que quedan atrapados en lugares intracelulares.

RECUADRO CLÍNICO 38-1

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El síndrome de **hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética** (**SIADH**) ocurre cuando la vasopresina está excesivamente alta en relación con la osmolalidad sérica. La vasopresina interviene no sólo en la **hiponatremia** por dilución (sodio sérico menor de 135 mmol/L), sino también en la pérdida de sal en la orina cuando la retención de agua es suficiente para expandir el volumen del líquido extracelular, lo cual reduce la secreción de aldosterona (cap. 20). Esto ocurre en los pacientes con enfermedades cerebrales "eliminación de sal cerebral") y neumopatías ("eliminación de sal pulmonar"). La hipersecreción de vasopresina en los sujetos con trastornos pulmonares, como cáncer del pulmón, quizá se deba en parte a la interrupción de los impulsos inhibidores en las aferentes vagales de los receptores a la distensión en las aurículas y las grandes venas. Sin embargo, un número importante de tumores pulmonares y algunas otras neoplasias malignas secretan vasopresina. Existe un proceso denominado "**escape de vasopresina**", el cual contrarresta la acción de retención de agua de la vasopresina y limita el grado de hiponatremia en el síndrome de hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética. Los estudios realizados en ratas han demostrado que la exposición prolongada a las concentraciones elevadas de vasopresina, tarde o temprano dan por resultado una regulación por descenso de la producción de acuaporina 2. Esto permite el incremento súbito del flujo urinario y el descenso de la osmolalidad plasmática pese a la exposición de los túbulos colectores a las concentraciones altas de la hormona, es decir, los escapes individuales de los efectos renales de la vasopresina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

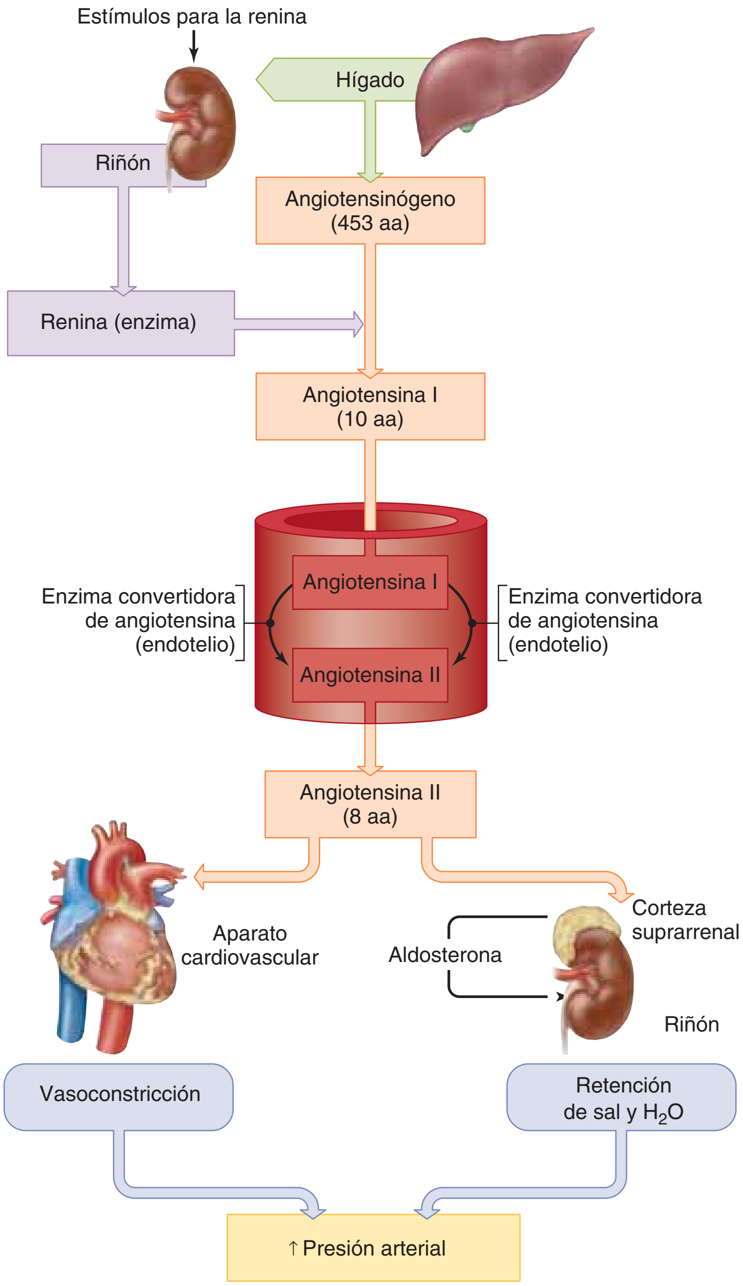
Los enfermos con hipersecreción inapropiada de vasopresina se han tratado en forma satisfactoria con demeclociclina, antibiótico que aminora la respuesta renal a la vasopresina.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SINTÉTICOS

Se han creado péptidos sintéticos con acciones selectivas, los cuales son más activos comparados con la vasopresina natural y la oxitocina, mediante la modificación de los residuos de aminoácidos. Por ejemplo, la vasopresina 1-desamino-8-D arginina ([dDAVP]: desmopresina) tiene muy alta actividad antidiurética con escaso efecto vasopresor; por ello, aquélla es útil en el tratamiento de la deficiencia de vasopresina.

CONSERVACIÓN DEL VOLUMEN

El volumen del líquido extracelular está determinado principalmente por la cantidad total de soluto osmóticamente activo presente en el líquido extracelular. En el capítulo 1, se describe la composición de este último. Dado que los iones sodio y el cloruro son con mucho los solutos osmóticamente activos más abundantes en el líquido extracelular y puesto que los cambios en el cloruro en gran medida son consecutivos a cambios en el sodio, la cantidad de iones sodio en el líquido extracelular es el factor más importante que determina el volumen de éste. Por tanto, los mecanismos que controlan el equilibrio de sodio son los principales que conservan el volumen del líquido extracelular. Sin embargo, también hay un control del volumen por la excreción de agua; un aumento en el volumen del líquido extracelular inhibe la secreción de vasopresina, en tanto una disminución del volumen de dicho líquido origina un aumento de la secreción de esta hormona. Los estímulos del volumen se superponen a la regulación osmótica de la secreción de vasopresina. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona y vasopresina. También produce sed y constriñe los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a mantener la presión arterial. Por consiguiente, la angiotensina II desempeña una función importante en la respuesta del organismo a la hipovolemia (fig. 38-5). Además, la expansión del volumen del líquido extracelular aumenta la secreción del péptido natriurético



Estímulos para la renina
Hígado
Riñón
Angiotensinógeno (453 aa)
Renina (enzima)
Angiotensina I (10 aa)
Enzima convertidora de angiotensina (endotelio)
Angiotensina I
Angiotensina II
Enzima convertidora de angiotensina (endotelio)
Angiotensina II (8 aa)
Aparato cardiovascular
Aldosterona
Corteza suprarrenal
Riñón
Vasoconstricción
Retención de sal y H_2O
↑ Presión arterial

FIGURA 38-5 Resumen del sistema renina-angiotensina y la estimulación de la secreción de aldosterona por la angiotensina II. La concentración plasmática de renina es el paso que limita la velocidad en el sistema renina-angiotensina, por tanto, constituye el principal factor determinante de la concentración plasmática de angiotensina II.

auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (PBC) por el corazón, lo cual produce natriuresis y diuresis.

En los estados patológicos, la pérdida de agua del cuerpo (**deshidratación**) origina decremento moderado del volumen del líquido extracelular, a causa de la pérdida de agua de los compartimientos de los líquidos intracelular y extracelular, pero la pérdida de sodio en las heces (diarrea), la orina (acidosis grave e insuficiencia suprarrenal) o el sudor (postración por el calor) disminuyen notablemente el volumen del líquido extracelular y, tarde o temprano, se desencadena choque. Las compensaciones inmediatas en el estado de choque operan principalmente para mantener el volumen intravascular, pero también afectan el equilibrio del sodio. En la insuficiencia suprarrenal, la declinación del volumen del líquido extracelular se debe no sólo a la pérdida de este ion en la orina, sino también a su movimiento hacia las células. Dada la posición clave del sodio en la homeostasis del volumen, no es de sorprender la evolución de más de un mecanismo para controlar la secreción de este ion.

En el capítulo 37, se revisa la filtración y la resorción de sodio en los riñones y los efectos de estos procesos sobre la excreción de dicho ion. Cuando disminuye el volumen del líquido extracelular, desciende la presión arterial, se reduce la presión de los capilares glomerulares y, por tanto, hay decremento de la tasa de filtración glomerular (GFR), con reducción de la cantidad de sodio filtrado. La resorción tubular de sodio aumenta, en parte a causa del incremento de la secreción de aldosterona. Tal secreción es controlada en parte por un sistema de retroalimentación en el cual el cambio que inicia la mayor secreción corresponde a una declinación de la presión intravascular media. Se presentan otros cambios en la excreción de sodio con demasiada rapidez para deberse sólo a las modificaciones de la secreción de aldosterona. Por ejemplo, el adoptar la posición de pie desde la posición de decúbito supino incrementa la secreción de aldosterona. Sin embargo, la excreción de sodio disminuye a los pocos minutos y este cambio rápido en dicha excreción se presenta en sujetos que han tenido una suprarrenalectomía. Tal vez esto se deba a los cambios hemodinámicos y posiblemente a la disminución de la secreción de péptido natriurético auricular.

Los riñones producen tres hormonas: 1,25-dihidroxicolecalciferol (cap. 21), renina y eritropoyetina. Los péptidos natriuréticos, sustancias secretadas por el corazón y otros tejidos, aumentan la excreción de sodio por los riñones y una hormona natriurética adicional (ouabaína endógena) inhibe la acción de la Na, K-ATPasa.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

RENINA

La elevación de la presión arterial que produce la inyección de extractos renales se debe a la **renina**, una proteasa ácida secretada por los riñones hacia la circulación sanguínea. Esta enzima ejerce una acción sincrónica con la enzima convertidora de angiotensina (ACE) para formar angiotensina II (fig. 38-6). La renina es una glucoproteína con un peso molecular de 37 326 en el ser humano. La molécula está constituida por dos lóbulos o dominios, entre los cuales el sitio activo de la enzima está situado en una hendidura profunda. Dos residuos de ácido aspártico, uno en la posición 104 y el otro en la posición 292 (números de residuo de la preprorrenina humana), los cuales están yuxtapuestos en la hendidura y son esenciales para la actividad. Por consiguiente, la renina es una aspartil proteasa.

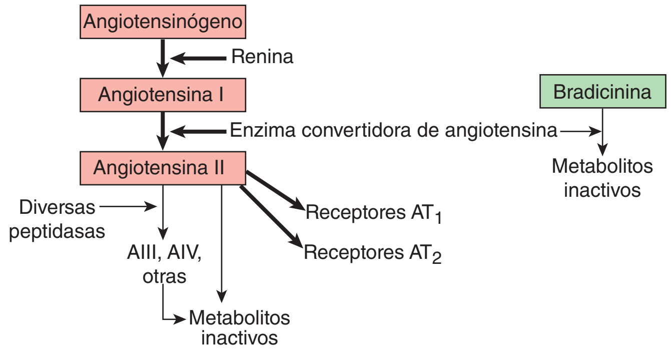


FIGURA 38-6 Formación y metabolismo de las angiotensinas presentes en la circulación sanguínea.

Al igual que otras hormonas, la renina es sintetizada como una preprohormona de gran tamaño. La **preprorrenina** humana contiene 406 residuos de aminoácidos. La **prorrenina** que permanece después de retirar una secuencia guía de 23 residuos de aminoácidos del amino terminal contiene 383 residuos de aminoácido y, luego de retirar la prosecuencia del amino terminal de la prorrenina, la **renina** activa posee 340 residuos de aminoácidos. La prorrenina presenta escasa actividad biológica en el mejor de los casos.

Alguna prorrenina es convertida en renina en los riñones y parte es secretada. La prorrenina es secretada por otros órganos, incluidos los ovarios. Después de una nefrectomía, la concentración de prorrenina en la circulación sanguínea suele reducirse sólo en grado moderado y de hecho puede elevarse, pero la concentración de renina activa desciende básicamente a cero. Como consecuencia, muy poca prorrenina es convertida en renina en la circulación y la renina activa conforma un producto principal, sino es que exclusivo, de los riñones. La prorrenina se secreta en forma constitutiva, en tanto que la renina activa se forma en los gránulos secretores de las células granulosas en el aparato yuxtaglomerular, mismas células que producen la renina (véase más adelante). La renina activa tiene una vida media en la circulación de 80 min o menos; su única función conocida es desdoblar el decapéptido **angiotensina I** en el extremo amino terminal del **angiotensinógeno** (**sustrato de renina**) (fig. 38-7).

ANGIOTENSINÓGENO

El angiotensinógeno presente en la circulación sanguínea se encuentra en la fracción α_2-globulina del plasma (fig. 38-6). Contiene alrededor de 13% de carbohidratos y está constituido por 453 residuos de aminoácidos. Se sintetiza en el hígado con una secuencia de señal de 32 aminoácidos, la cual es retirada en el retículo endoplásmico. Su concentración sanguínea aumenta con los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, los estrógenos, diversas citocinas y el angiotensinógeno II.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y ANGIOTENSINA II

La **enzima convertidora de angiotensina** (**ACE**) es una dipeptidil carboxipeptidasa que desdobla histidil-leucina de la angiotensina I fisiológicamente inactiva para formar el octapéptido (**angiotensina II**) (fig. 38-7). La misma enzima inactiva la bradicinina (fig. 38-6). El aumento de esta última en los tejidos cuando es inhibida la enzima

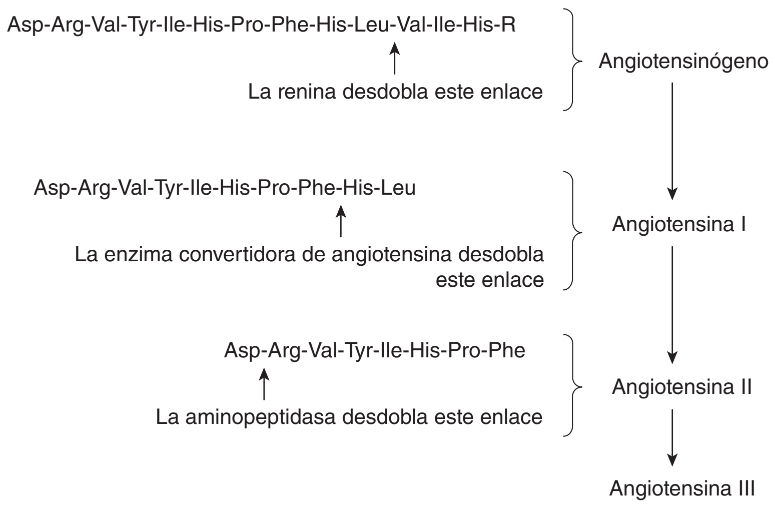

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-R
La renina desdobla este enlace
Angiotensinógeno
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
La enzima convertidora de angiotensina desdobla este enlace
Angiotensina I
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
La aminopeptidasa desdobla este enlace
Angiotensina II
Angiotensina III

FIGURA 38-7 Estructura del extremo amino terminal del angiotensinógeno y de las angiotensinas I, II y III en seres humanos. R, parte restante de la proteína. Después de eliminar una secuencia guía de 24 aminoácidos, el angiotensinógeno contiene 453 residuos de aminoácido. La estructura de la angiotensina II en los perros, las ratas y muchos otros mamíferos es similar a la de los seres humanos. La angiotensina II bovina y ovina tiene valina (Val) en vez de isoleucina (Ile) en la posición 5. Asp, asparagina; Arg, arginina; Tyr, tirosina; His, histidina; Pro, prolina; Phe, fenilalanina; Leu, leucina.

convertidora de angiotensina, actúa sobre los receptores B_2 para producir tos, la cual constituye un efecto secundario molesto hasta en 20% de los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Recuadro clínico 38-2). La mayor parte de dicha enzima que forma angiotensina II en la circulación se halla en las células endoteliales. Gran parte de la conversión se produce conforme la sangre pasa a través de los pulmones, pero también ocurre en muchas otras partes del organismo.

La enzima convertidora de angiotensina es una ectoenzima que existe en dos formas: una es **somática** y se encuentra en todo el organismo; la otra es **germinativa**, la cual se ubica sólo en células espermatógenas posmeióticas y espermatozoides (cap. 23). Las dos enzimas convertidoras de angiotensina tienen un solo dominio transmembrana y una cola citoplásmica corta. Sin embargo, tal enzima es una proteína de 170 kDa con dos dominios extracelulares homólogos, cada uno de los cuales contiene un sitio activo (fig. 38-8). La enzima convertidora de angiotensina germinativa es una proteína de 90 kDa que sólo posee un dominio extracelular y sitio activo. Las dos enzimas son formadas por un solo gen. Sin embargo, ambas son codificadas por un solo gen. No obstante, el gen tiene dos diferentes promotores, generadores de dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) distintos. En los ratones machos en los cuales se ha suprimido el gen codificador de la enzima convertidora de angiotensina, la presión arterial es más baja de lo normal, pero en las hembras es normal. Además, la fertilidad está reducida en los machos pero no en las hembras.

RECUADRO CLÍNICO 38-2

Manipulación farmacológica del sistema de renina-angiotensina

Hoy en día, es factible inhibir la secreción o los efectos de la renina de diversas maneras. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina, como la **indometacina** y los fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos β, como el **propranolol**, reducen la renina. El péptido **pepstatina** y los inhibidores de renina recién creados, como el **enalkiren**, impiden que la renina genere angiotensina I. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como **captopril** y **enalapril,** impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La **saralasina** y otros análogos diversos de la angiotensina II son inhibidores competitivos de la acción de la angiotensina II tanto en los receptores AT_1 como en los AT_2. El **losartán** (DuP-753) bloquea de modo selectivo los receptores AT_1, en tanto el PD-123177 y otros fármacos diversos bloquean de manera selectiva los receptores AT_2.

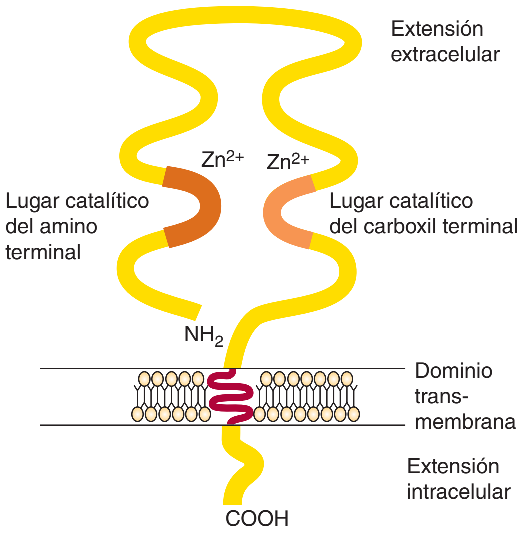

Extensión extracelular
Zn^{2+}
Zn^{2+}
Lugar catalítico del amino terminal
Lugar catalítico del carboxil terminal
NH_2
Dominio trans-membrana
Extensión intracelular
COOH

FIGURA 38-8 Representación esquemática de la estructura de la forma somática de la enzima convertidora de angiotensina. Obsérvese la cola citoplásmica corta de la molécula y los dos sitios catalíticos extracelulares, cada uno de los cuales se une a un ion de zinc (Zn^{2+}). (Con autorización de Johnston CI: Tissue angiotensin-converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. Hypertension 1994;23:258. Copyright © 1994 por la American Heart Association.)

METABOLISMO DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se metaboliza con rapidez; su vida media en la circulación sanguínea en el ser humano es de 1 a 2 min. Es metabolizada por diversas peptidasas. Una aminopeptidasa elimina el residuo de ácido aspártico (Asp) del amino terminal del péptido (fig. 38-7). El heptapéptido resultante tiene actividad fisiológica y, a veces, se denomina **angiotensina III**. La eliminación de un segundo residuo amino terminal del angiotensinógeno III genera el hexapéptido llamado en ocasiones angiotensina IV, el cual quizá tenga alguna actividad. La mayoría de los demás fragmentos peptídicos constituidos, si no es que todos, son inactivos. Además, la aminopeptidasa puede actuar sobre la angiotensina I para producir (des-Asp^1) angiotensina I y este compuesto es sensible de convertirse directamente en angiotensina III por la acción de la enzima convertidora de angiotensina. La actividad metabolizadora de la angiotensina se encuentra en los eritrocitos y en otros tejidos. Además, la angiotensina II al parecer es retirada de la circulación por algún tipo de mecanismo de atrapamiento en los lechos vasculares de los tejidos diferentes a los pulmones.

La renina suele detectarse por medio de la incubación de la muestra por analizar y la medición inmunoanalítica de la cantidad de angiotensina I que se genera. Esto hace posible cuantificar la **actividad de la renina plasmática** (**PRA**) de la muestra. La deficiencia de angiotensinógeno así como de renina puede ocasionar bajos valores de la actividad de la renina plasmática y para evitar este problema a menudo se añade angiotensinógeno exógeno, de manera que se mida la **concentración de renina plasmática** (**PRC**) más que la actividad de la renina plasmática. Esta última es normal en individuos en posición de decúbito supino que consumen una cantidad normal de sodio y es de aproximadamente 1 ng de angiotensina I generada por mililitro por hora. La concentración plasmática de angiotensina II en tales sujetos es de cerca de 25 pg/ml (aproximadamente 25 pmol/L).

ACCIONES DE LAS ANGIOTENSINAS

La angiotensina I parece funcionar sólo como el precursor de la angiotensina II y no tiene ninguna otra acción registrada.

La angiotensina II produce constricción arteriolar y elevación de las presiones arteriales sistólica y diastólica. Es uno de los vasoconstrictores más poderosos conocidos y muestra una actividad cuatro veces mayor comparada con la de la noradrenalina con base en el peso en individuos normales. Sin embargo, su efecto presor está reducido en sujetos hiponatrémicos y en cirróticos, así como en pacientes con otras enfermedades. En estos trastornos, aumenta la angiotensina II en la circulación sanguínea y esto regula por decremento los receptores de angiotensina en el músculo liso vascular. Como consecuencia, hay menor respuesta a la angiotensina II inyectada.

La angiotensina II también tiene una acción directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona, y el sistema renina-angiotensina es un regulador primordial de dicha secreción. Algunas de las acciones adicionales de la angiotensina II comprenden facilitar la liberación de noradrenalina por un efecto directo sobre las neuronas simpáticas posganglionares: la contracción de las células del mesangio con una disminución subsiguiente del filtrado glomerular (cap. 37) y una actividad directa sobre los túbulos renales para elevar la reabsorción de sodio.

Asimismo, la angiotensina II actúa sobre el cerebro al disminuir la sensibilidad del barorreflejo, lo cual potencia el efecto vasopresor de la angiotensina II. Además, actúa sobre el cerebro al incrementar la ingestión de agua y aumentar la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica. Aquélla no penetra la barrera hematoencefálica, pero desencadena estas respuestas por su acción sobre los órganos circunventriculares, cuatro estructuras cerebrales pequeñas que quedan fuera de la barrera hematoencefálica (cap. 33). Una de estas estructuras, el área postrema, interviene principalmente en la potenciación presora, en tanto dos de las otras, el órgano subfornical (SFO) (estructura situada cerca del agujero intraventricular que induce el acto de beber después de la estimulación con la angiotensina II) y el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) intervienen en un aumento de la ingestión de agua (efecto dipsógeno). Se desconoce cuáles son los órganos circunventriculares que intervienen en los aumentos de la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica.

La angiotensina III ([des-Asp^1] angiotensina II) tiene aproximadamente 40% de la actividad presora de la angiotensina II, pero 100% de la actividad estimulante de la aldosterona. Se ha señalado que la angiotensina III es el péptido natural estimulante de aldosterona, en tanto la angiotensina II corresponde al péptido regulador de la presión arterial. Sin embargo, al parecer esto no es así y más bien la angiotensina III es simplemente un producto de desintegración con alguna actividad biológica. Lo mismo es aplicable probablemente a la angiotensina IV, aunque algunos investigadores han sostenido que ésta genera efectos singulares en el cerebro.

SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA DE LOS TEJIDOS

Además del sistema que produce la angiotensina II en la circulación, muchos tejidos diferentes contienen sistemas renina-angiotensina independientes que generan angiotensina II, al parecer para uso local. El componente del sistema renina-angiotensina se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos y en el útero, la placenta y las membranas fetales. El líquido amniótico posee una elevada concentración de prorrenina. Además, los sistemas renina-angiotensina de los tejidos, o por lo menos varios componentes del sistema renina-angiotensina, se encuentran en ojos, porción exocrina del páncreas, corazón, tejido adiposo, corteza suprarrenal, testículo, ovario, lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, glándula pineal y cerebro. La renina hística contribuye en muy escaso grado a la posa de renina en la circulación sanguínea dado que la actividad de la renina plasmática desciende a concentraciones no detectables después de extirpar los riñones. No se han esclarecido las funciones de estos sistemas renina-angiotensina de los tejidos, aunque se están acumulando pruebas indicativas de que la angiotensina II es un factor de crecimiento importante en el corazón y en los vasos sanguíneos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores AT_1 son hoy en día el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca congestiva y parte de su utilidad quizá se deba a que inhiben los efectos de la angiotensina II sobre el crecimiento.

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Existen por lo menos dos clases de receptores de angiotensina II. Los receptores AT_1 son receptores sinuosos acoplados por una proteína G (G_q) a la fosfolipasa C y la angiotensina II aumenta la concentración de iones calcio libres en el citosol. También activa múltiples tirosinas cinasas. En el músculo liso vascular, los receptores de AT_1 se asocian

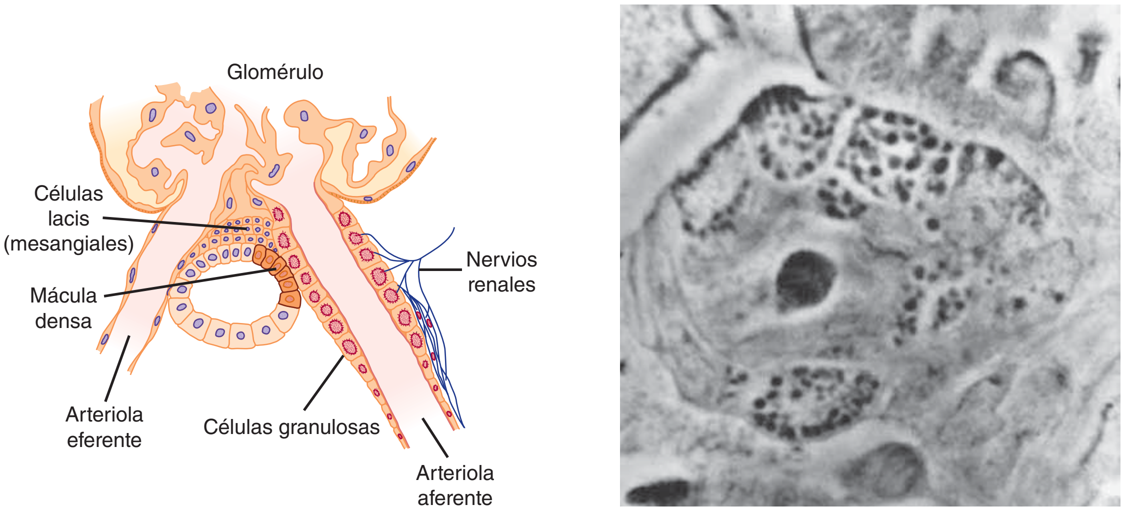


FIGURA 38-9 **Izquierda:** esquema del glomérulo que muestra el aparato yuxtaglomerular. **Derecha:** microfotografía de contraste de fase de la arteriola aferente en una preparación del riñón de un ratón desecada y congelada y sin teñirse. Obsérvese el eritrocito en la luz de la arteriola y las células yuxtaglomerulares granuladas en la pared. (Cortesía de C Peil.).

a caveolas (cap. 2) y la angiotensina II aumenta la producción de la caveolina 1, una de las tres isoformas de la proteína que es característica de las caveolas. En los roedores, dos subtipos de AT_1 diferentes pero íntimamente relacionados, los AT_{1A} y los AT_{1B}, son codificados por dos genes diferentes. El subtipo AT_{1A} se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos, el cerebro y muchos otros órganos. Sirve de mediador de la mayoría de los efectos conocidos de la angiotensina II. El subtipo AT_{1B} se encuentra en la adenohipófisis y la corteza suprarrenal. En el ser humano, un gen de receptor de AT_1 se halla en el cromosoma 3. Puede haber un segundo tipo de AT_1 pero todavía no se ha dilucidado si existen diferentes subtipos de AT_{1A} y AT_{1B}.

También hay receptores de AT_2, que son codificados en el ser humano por un gen presente en el cromosoma X. Al igual que los receptores de AT_1, aquéllos tienen siete dominios transmembrana, pero sus acciones son diferentes. Llevan a cabo su actividad a través de una proteína G al activar diversas fosfatasas, las cuales a su vez antagonizan los efectos sobre el crecimiento y abren los conductos para el ion potasio. Además, la activación del receptor de AT_2 aumenta la producción de óxido nítrico y, por tanto, incrementa la de 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). No se han establecido las consecuencias fisiológicas globales de los efectos de estos segundos mensajeros. Los receptores de AT_2 son más abundantes en los tejidos fetales y neonatales, pero persisten en el cerebro y en otros órganos en los adultos.

Los receptores de AT_1 en las arteriolas y en la corteza suprarrenal son regulados por mecanismos opuestos: un exceso de angiotensina II controla por decremento los receptores vasculares, pero regula por incremento los receptores corticosuprarrenales, volviendo más sensible la glándula al efecto estimulador de la aldosterona del péptido.

APARATO YUXTAGLOMERULAR

La renina presente en los extractos renales y en la circulación sanguínea es producida por las **células yuxtaglomerulares** (**células JG**). Estas células epitelioides están situadas en la media de las arteriolas aferentes en el punto donde entran en los glomérulos (fig. 38-9). Se ha demostrado que los gránulos secretores recubiertos de membrana hallados en ellas contienen renina. La renina también se encuentra en las **células lacis** (**mesangiales**) agranulares que están situadas en la unión entre las arteriolas aferentes y las eferentes, pero se desconoce su importancia en esta ubicación.

En el punto donde la arteriola aferente entra en el glomérulo y la arteriola eferente sale del mismo, el túbulo de la nefrona toca las arteriolas del glomérulo del cual se originó. En este lugar, que delimita el inicio del túbulo contorneado distal, existe una región modificada de epitelio tubular denominada **mácula densa** (fig. 38-9). Esta última se encuentra muy cerca de las células yuxtaglomerulares. El **aparato yuxtaglomerular** (región de cada nefrona en que la arteriola aferente entra en contacto con la última porción del asa de Henle) está formado por la mácula densa y las células yuxtaglomerulares y mesangiales.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE RENINA

Diversos factores regulan la secreción de renina (cuadro 38-2) y la tasa de secreción de renina en un determinado momento depende de la actividad conjunta de tales factores. Uno de ellos corresponde a un mecanismo barorreceptor intrarrenal, el cual hace que disminuya la secreción de renina cuando aumenta la presión arterial al nivel de la célula yuxtaglomerular y se incrementa cuando desciende la presión arterial a este nivel. Otro sensor regulador de la renina se encuentra en la mácula densa. La secreción de renina es inversamente proporcional a la cantidad de sodio y cloruros que entra en los túbulos renales distales desde el asa de Henle. Supuestamente estos electrólitos ingresan a las células de la mácula densa a través de los transportadores de $Na\text{-}K\text{-}2Cl^-$ en sus membranas apicales y el incremento de alguna manera desencadena una señal que reduce la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes adyacentes. Un posible mediador es el óxido nítrico, pero aún no se ha establecido la identidad de la señal. La secreción de renina también varía en proporción inversa a la concentración plasmática de iones potasio, pero el efecto de éstos al parecer es mediado

CUADRO 38-2 Factores que afectan la secreción de renina

Estimuladores
Aumento de la actividad simpática a través de los nervios renales
Incremento de las catecolaminas presentes en la circulación sanguínea
Prostaglandinas
Inhibidores
Aumento de la reabsorción de sodio y cloruro a través de la mácula densa
Aumento de la presión arteriolar aferente
Angiotensina II
Vasopresina

por los cambios que propician la liberación de sodio y cloruro hacia la mácula densa.

La angiotensina II inhibe, mediante retroalimentación, la secreción de renina por una acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Asimismo, la vasopresina impide la secreción de renina *in vitro* e *in vivo*, aunque existe cierto debate con respecto a si su efecto *in vivo* es directo o indirecto.

Por último, la mayor actividad del sistema nervioso simpático incrementa la secreción de renina. El aumento es mediado por una elevación de las catecolaminas en la circulación sanguínea y por la noradrenalina (norepinefrina) secretada por los nervios simpáticos renales posganglionares. Las catecolaminas tienen una acción principal sobre los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares y la liberación de renina es mediada por un incremento en el cAMP intracelular.

En el **cuadro 38-3** se enumeran los principales trastornos que aumentan la secreción de renina en el ser humano. Casi todos los trastornos listados reducen la presión venosa central, lo cual desencadena un incremento de la actividad simpática y algunos también disminuyen la presión arteriolar **(Recuadro clínico 38-3)**. La constricción de la arteria renal y la aorta proximal hacia las arterias renales origina un decremento de la presión arteriolar renal. Los estímulos psicológicos aumentan la actividad de los nervios renales.

CUADRO 38-3 Trastornos que aumentan la secreción de renina

Depleción de N^+
Diuréticos
Hipotensión
Hemorragia
Postura erguida
Deshidratación
Insuficiencia cardiaca
Cirrosis
Constricción de la arteria renal o de la aorta
Diversos estímulos psicológicos

RECUADRO CLÍNICO 38-3

Importancia de la renina en la hipertensión clínica

La constricción de una arteria renal propicia un incremento rápido de la secreción de renina y la aparición de una hipertensión sostenida (**hipertensión renal** o **de Goldblatt**). La extirpación del riñón isquémico o la constricción arterial cura la hipertensión si ésta no ha persistido por demasiado tiempo. En general, la hipertensión originada por la constricción de una arteria renal con el otro riñón intacto (hipertensión de una pinza, hipertensión birrenal de Goldblatt) conlleva mayor cantidad de renina en la circulación sanguínea. La contraparte clínica de este trastorno es la **hipertensión renal** a causa de la estenosis ateromatosa de una arteria renal u otras alteraciones de la circulación renal. Sin embargo, la actividad de la renina plasmática suele ser normal en la hipertensión de Goldblatt de una pinza en un riñón. No se ha esclarecido el origen de la hipertensión en esta situación. Sin embargo, muchos pacientes con hipertensión responden al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o losartán aun cuando su circulación renal parezca normal y tengan actividad de renina plasmática normal o incluso baja.

HORMONAS CARDIACAS Y OTROS FACTORES NATRIURÉTICOS

ESTRUCTURA

Por algún tiempo se ha propuesto la existencia de diversas **hormonas natriuréticas**. Dos de éstas son secretadas por el corazón. Las células musculares de las aurículas y, en menor grado, las de los ventrículos contienen gránulos secretores **(fig. 38-10)**. Estos últimos incrementa su número cuando aumenta la ingestión de cloruro de

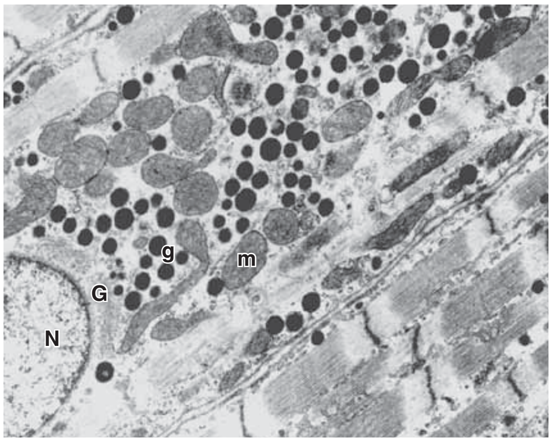


FIGURA 38-10 Gránulos de péptido natriurético auricular (ANP) (g) interpuestos entre las mitocondrias (m) en la célula muscular de la aurícula de rata. G, complejo de Golgi; N, núcleo. Los gránulos en las células auriculares humanas son similares (× 17 640). (Cortesía de M Cantin.).

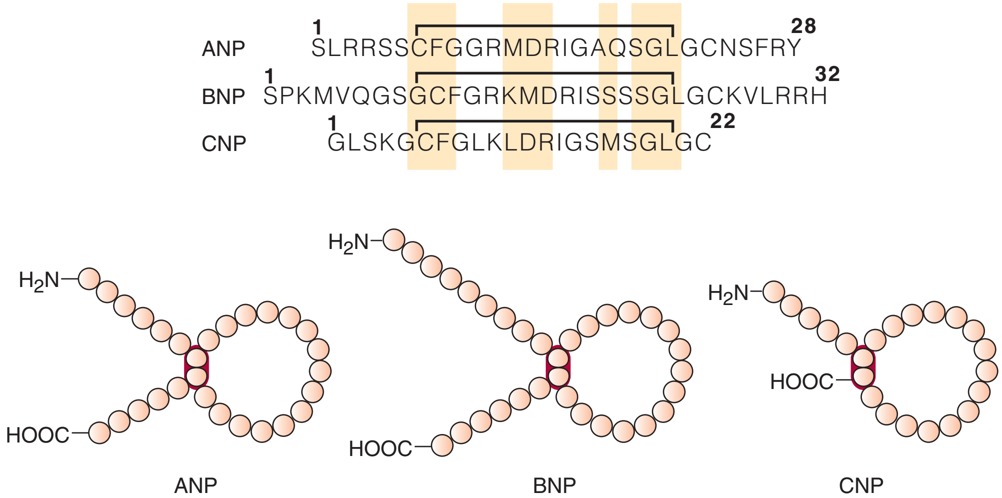


FIGURA 38-11 Péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético tipo cerebral (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP) humanos. Arriba: códigos de una sola letra para los residuos de aminoácidos alineados con el fin de mostrar las secuencias habituales (*coloreadas*). **Abajo:** configuración de las moléculas. Obsérvese que una cisteína es el residuo de aminoácido carboxil terminal en el péptido natriurético tipo C, de manera que no hay una extensión carboxil terminal del anillo de 17 miembros. Modificada de Imura H, Nakao K, Itoh H: The natriuretic peptide system in the brain: Implication in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. Front Neuroendocrinol 1992;13:217.)

sodio (NaCl) y se expande el líquido extracelular, y los extractos de tejido auricular originan natriuresis.

La primera hormona natriurética aislada del corazón fue el **péptido natriurético auricular** (**ANP**), un polipéptido que es un anillo característico de 17 aminoácidos formado por un enlace de disulfuro entre dos cisteínas. La forma circulante de este polipéptido tiene 28 residuos de aminoácidos (fig. 38-11). Se forma a partir de una gran molécula precursora que contiene 151 residuos de aminoácido, entre ellos un péptido de señal de 24 aminoácidos. El péptido natriurético auricular fue aislado ulteriormente en otros tejidos, como el cerebral, donde se ha detectado en dos presentaciones que son más pequeñas que el péptido natriurético auricular presente en la circulación. Se aisló un segundo polipéptido natriurético del cerebro porcino y se denominó **péptido natriurético cerebral** (**BNP**, también conocido como **péptido natriurético de tipo B**). Asimismo, éste se halla en el cerebro humano, pero en mayor cantidad en el corazón humano, incluidos los ventrículos. La forma de esta hormona presente en la circulación sanguínea contiene 32 residuos de aminoácidos. Posee el mismo anillo de siete miembros que el péptido natriurético auricular, aunque algunos de los residuos de aminoácido del anillo son diferentes (fig. 38-11). Un tercer miembro de esta familia ha sido denominado **péptido natriurético tipo C** (**CNP**) por cuanto fue el tercero de la secuencia en aislarse. Éste contiene 22 residuos de aminoácidos (fig. 38-11) y también hay una forma de 53 aminoácidos de mayor peso molecular. El péptido natriurético tipo C se halla en cerebro, hipófisis, riñones y células endoteliales vasculares. Sin embargo, hay muy poca cantidad en el corazón y en la circulación sanguínea y al parecer es sobre todo un mediador paracrino.

ACCIONES

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral presentes en la circulación sanguínea actúan en los riñones al aumentar la excreción de sodio y el péptido natriurético tipo C inyectado tiene un efecto similar. Al parecer originan este efecto al dilatar las arteriolas aferentes con relajación de las células del mesangio. Estas dos acciones incrementan la filtración glomerular (cap. 37). Además, actúan en los túbulos renales para inhibir la resorción de sodio (cap. 37). Otras acciones consisten en un incremento de la permeabilidad capilar, lo cual origina extravasación de líquido y una declinación de la presión arterial. Además, relajan el músculo liso vascular de las arteriolas y las vénulas. El péptido natriurético tipo C tiene un mayor efecto dilatador sobre las venas que el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral. Estos péptidos también impiden la secreción de renina y contrarrestan las acciones vasopresoras de las catecolaminas y la angiotensina II.

En el cerebro, el péptido natriurético auricular está presente en las neuronas y una vía neural que contiene péptido natriurético auricular, se proyecta desde la porción anteromedial del hipotálamo hasta las zonas de la parte baja del tronco del encéfalo que intervienen en la regulación neural del aparato cardiovascular. En general, los efectos del péptido natriurético auricular en el cerebro son opuestos a los de la angiotensina II y los circuitos neurales que contiene dicho péptido al parecer participan al reducir la presión arterial y favorece la natriuresis. El péptido natriurético tipo C y el péptido natriurético tipo cerebral del cerebro pueden tener funciones similares a las del péptido natriurético auricular, pero no hay información detallada al respecto.

RECEPTORES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Se han aislado y caracterizado tres diferentes receptores de péptido natriurético (NPR) (fig. 38-12). Los receptores de péptidos natriuréticos A (NPR-A) y B (NPR-B) están distribuidos en la membrana celular y muestran dominios citoplásmicos que son guanilil ciclasas. El péptido natriurético auricular tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriurético A, en tanto el péptido natriurético tipo C tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriuré-

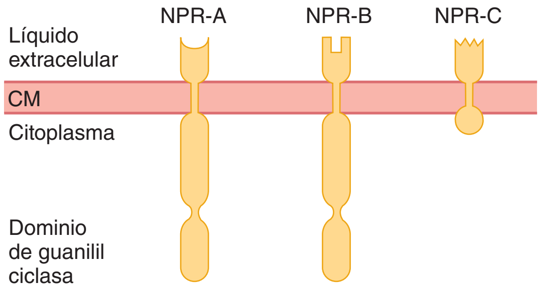


FIGURA 38-12 Representación esquemática de los receptores del péptido natriurético (NPR). Las moléculas del receptor de péptido natriurético A (NPR-A) y del receptor de péptido natriurético B (NPR-B) tienen dominios de guanilil ciclasa intracelulares, en tanto el receptor de depuración putativo, el receptor de péptido natriurético C (NPR-C), sólo presenta un pequeño dominio citoplásmico. CM, membrana celular.

tico B. El tercer receptor, el receptor de péptido natriurético C, une los tres péptidos natriuréticos pero tiene un dominio citoplásmico muy truncado. Algunas pruebas indican que ejerce su acción a través de las proteínas G, al activar la fosfolipasa C e inhibir la adenilil ciclasa. Sin embargo, también se ha planteado que este receptor no desencadena ningún cambio intracelular y que más bien es un **receptor depurador** que elimina los péptidos natriuréticos de la circulación sanguínea y que los libera más tarde, ayudando a mantener una concentración sanguínea constante de las hormonas.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La concentración de péptido natriurético auricular en el plasma es de casi 5 fmol/ml en el ser humano normal que ingiere cantidades moderadas de cloruro de sodio. La secreción de péptido natriurético auricular aumenta cuando se incrementa el volumen del líquido extracelular mediante la infusión de solución salina isotónica y cuando se distienden las aurículas. La secreción de péptido natriurético tipo cerebral aumenta si se distienden los ventrículos. La secreción de péptido natriurético auricular también se incrementa con la inmersión en agua hasta el cuello (fig. 38-13), un procedimiento que contrarresta el efecto de la gravedad sobre la circulación y aumenta la presión venosa central y, por consiguiente, la auricular. Obsérvese que la inmersión asimismo disminuye la secreción de renina y aldosterona. Por lo contrario, un decremento leve pero conmensurable del péptido natriurético auricular plasmático se presenta en concomitancia con una reducción de la presión venosa central al adoptar la posición de pie desde una posición de decúbito supino. Por tanto, parece claro que las aurículas responden directamente a la distensión *in vivo* y que la tasa de secreción de péptido natriurético auricular es proporcional al grado en el cual las aurículas son distendidas por incrementos de la presión venosa central. Asimismo, la secreción de péptido natriurético tipo cerebral es proporcional al grado de distensión de los ventrículos. Las concentraciones plasmáticas de las dos hormonas están elevadas en la insuficiencia cardiaca congestiva y su valoración cada vez se utiliza más en el diagnóstico de este trastorno.

El péptido natriurético auricular presente en la circulación tiene una vida media breve. Es metabolizado por la endopeptidasa neutral (NEP), la cual es inhibida por el tiorfano. Por lo tanto, la administración de este último aumenta el péptido natriurético auricular de la circulación sanguínea.

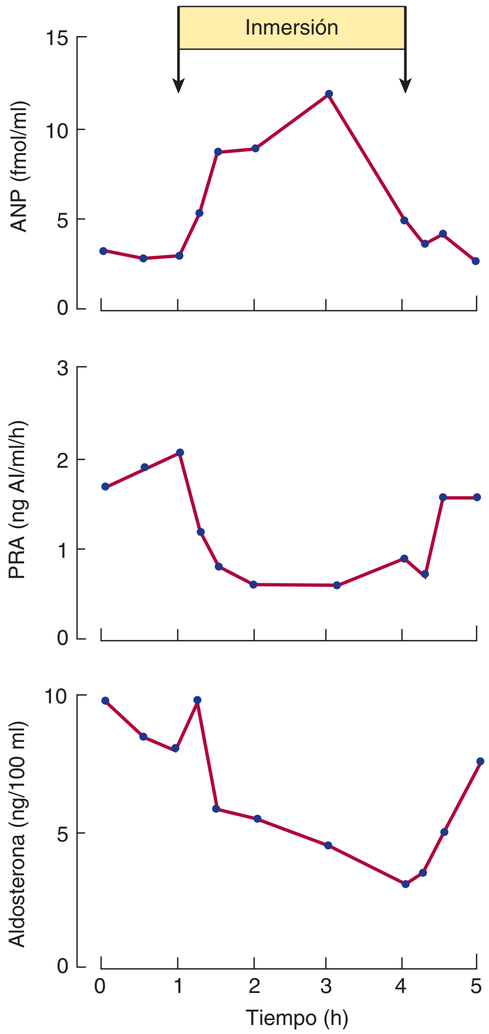


FIGURA 38-13 Efecto de la inmersión en agua hasta el cuello durante 3 h sobre las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético auricular (ANP), la actividad de la renina plasmática (PRA) y la aldosterona. (Modificada y reproducida con autorización de Epstein M, et al: Increases in circulating atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolaemia in normal humans. J Hypertension Suppl 1986 June;4(2):593-599.)

FACTOR INHIBIDOR DE LA Na^+,- K^+ ATPasa

Otro factor natriurético se encuentra presente en la sangre. Este factor genera natriuresis al inhibir la Na^+,- K-ATPasa y aumenta en vez de disminuir la presión arterial. Las pruebas actuales indican que quizá sea el esteroide digitálico **ouabaína** y que tal vez proviene de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, aún se desconoce su importancia fisiológica.

CONSERVACIÓN DE LA COMPOSICIÓN IÓNICA ESPECÍFICA

Se conocen mecanismos reguladores especiales que preservan las concentraciones de determinados iones específicos en el líquido extracelular, lo mismo que las cifras de glucosa y otras sustancias no ionizadas importantes para el metabolismo (cap. 1). La retroalimentación del calcio sobre las glándulas parótidas y las células secretoras de calcitonina para ajustar su secreción mantienen las concentraciones de calcio ionizado en el líquido extracelular (cap. 21). La concentración de iones magnesio (Mg^{2+}) está sujeta a una regulación rigurosa, pero no se han dilucidado bien los mecanismos que controlan el metabolismo del magnesio.

Los mecanismos que controlan el contenido de sodio y potasio son parte del fenómeno que determina el volumen y la tonicidad del líquido extracelular y ya se mencionaron antes. Las concentraciones de estos iones también dependen de la cifra de hidrogeniones y el pH es uno de los principales factores que afecta la composición aniónica del líquido extracelular. Esto se analiza más detalladamente en el capítulo 39.

ERITROPOYETINA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Cuando una persona sangra o presenta hipoxia, aumenta la síntesis de hemoglobina así como la producción y la liberación de eritrocitos por la médula ósea (**eritropoyesis**) (cap. 31). Por lo contrario, cuando el volumen globular se incrementa por encima de lo normal a causa de alguna transfusión, disminuye la actividad eritropoyética de la médula ósea. Estos ajustes son desencadenados por cambios en la concentración de **eritropoyetina** en la circulación sanguínea, una glucoproteína que contiene 165 residuos de aminoácido y cuatro cadenas de oligosacáridos, las cuales son necesarias para su actividad *in vivo*. Sus valores sanguíneos aumentan mucho en caso de anemia **(fig. 38-14)**.

La eritropoyetina incrementa el número de células precursoras afectadas sensibles a la eritropoyetina en la médula ósea que son convertidas en los precursores de los hematíes y después en eritrocitos maduros (cap. 31). El receptor de eritropoyetina es una proteína lineal con un dominio transmembrana simple, el cual es un miembro de la superfamilia de los receptores de citocinas (cap. 3). El receptor tiene actividad de tirosina cinasa y activa una cascada de serina y treonina cinasas, lo cual impide la apoptosis de los eritrocitos, así como un mayor crecimiento y desarrollo.

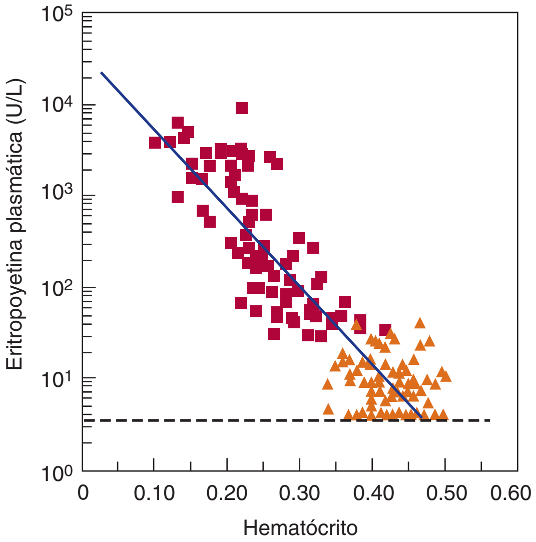


FIGURA 38-14 Concentraciones plasmáticas de eritropoyetina en donadores de sangre normales (*triángulos*) y en pacientes con diversas modalidades de anemia (*cuadros*). (Con autorización de Erslev AJ: Erythropoietin. N Engl J Med 1991;324:1339.)

El principal sitio de inactivación de la eritropoyetina es el hígado y la hormona presenta una vida media en la circulación sanguínea de unas 5 h, aproximadamente. Sin embargo, el aumento de los eritrocitos de la circulación que desencadena tarda dos a tres días en aparecer, ya que la maduración del hematíe es un proceso relativamente lento.

ORÍGENES

En adultos, casi 85% de la eritropoyetina se deriva de los riñones y 15% del hígado. Estos dos órganos contienen el RNA mensajero (mRNA) para la eritropoyetina. Esta última también puede extraerse del bazo y de las glándulas salivales, pero estos tejidos no contienen el mRNA y, por consiguiente, no parecen sintetizar dicha hormona. Cuando se reduce la masa renal en los adultos por alguna nefropatía o una nefrectomía, el hígado no puede compensar y sobreviene anemia.

La eritropoyetina es generada por las células intersticiales en el lecho de los capilares peritubulares de los riñones y por los hepatocitos perivenosos. También se elabora en el cerebro, donde ejerce un efecto protector contra la lesión excitotóxica desencadenada por la hipoxia; así como en el útero y en los oviductos, donde es inducida por estrógeno y parece mediar la angiogénesis dependiente de estrógeno.

Se ha clonado el gen que codifica esta hormona y se cuenta con eritropoyetina recombinante producida en células animales para utilizarse clínicamente como epoyetina α. La eritropoyetina recombinante es útil en el tratamiento de la anemia vinculada con insuficiencia renal; 90% de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal que se encuentran en diálisis, tienen anemia como consecuencia de la deficiencia de eritropoyetina. Esta hormona también se utiliza para estimular la producción de eritrocitos en los individuos que están almacenando un suministro de su propia sangre en preparación para transfusiones autólogas durante operaciones quirúrgicas electivas (cap. 31).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El estímulo habitual para la secreción de la eritropoyetina es la hipoxia, pero la secreción de la hormona puede ser estimulada para las sales de cobalto y los andrógenos. Pruebas recientes señalan que el sensor de oxígeno (O_2) que regula la secreción de eritropoyetina en riñones e hígado es una proteína, que en la forma desoxi, estimula y, en la forma oxi, inhibe la transcripción del gen de la eritropoyetina para constituir mRNA de la eritropoyetina. La secreción de ésta es facilitada por la alcalosis que sobreviene a grandes alturas. Del mismo modo que la secreción de renina, la de eritropoyetina es facilitada por las catecolaminas a través de un mecanismo adrenérgico β, aunque el sistema renina-angiotensina es totalmente diferente al sistema de la eritropoyetina.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total divididos por el agua corporal total. Se generan cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua perdido o ingerido del organismo.
- El principal efecto fisiológico de la vasopresina es la retención de agua por el riñón al aumentar la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón al agua. Se absorbe agua de la orina, la orina se concentra y su volumen disminuye.
- La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y se libera hacia el torrente circulatorio en respuesta a la estimulación de los osmorreceptores o los barorreceptores. Los aumentos de la secreción ocurren cuando se modifica la osmolalidad en un mínimo de 1%, conservando así la osmolalidad del plasma muy cerca de los 285 mosm/L.
- La cantidad de sodio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el factor más importante que determina el volumen del líquido extracelular; los mecanismos que controlan el equilibrio del sodio son los principales mecanismos para preservar el volumen del líquido extracelular. El mecanismo regulador más importante del equilibrio del sodio es el sistema renina-angiotensina, un sistema hormonal que controla la presión arterial.
- Los riñones secretan la enzima renina y la acción de ésta aunada a la de la enzima convertidora de angiotensina forma la angiotensina II. Esta última posee actividad directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona, la cual incrementa la retención del sodio de la orina por la acción sobre el túbulo colector renal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La deshidratación aumenta la concentración plasmática de todas las siguientes hormonas, *excepto*
   A) vasopresina.
   B) angiotensina II.
   C) aldosterona.
   D) noradrenalina.
   E) péptido natriurético auricular.
2. En un paciente deshidratado, el agua corporal debería restituirse mediante la infusión intravenosa de
   A) agua destilada.
   B) solución de cloruro de sodio al 0.9%.
   C) solución de glucosa al 5%.
   D) albúmina hiperoncótica.
   E) solución de glucosa al 10%.
3. La renina es secretada por
   A) las células de la mácula densa.
   B) las células de los túbulos proximales.
   C) las células de los túbulos distales.
   D) células granulosas en el aparato yuxtaglomerular.
   E) las células del lecho capilar peritubular.
4. La eritropoyetina es secretada por
   A) las células de la mácula densa.
   B) las células de los túbulos proximales.
   C) las células de los túbulos distales.
   D) células granulosas en el aparato yuxtaglomerular.
   E) las células del lecho capilar peritubular.
5. Cuando una mujer ha seguido una dieta baja en sodio durante ocho días y recibe una inyección intravenosa de captopril, un fármaco que inhibe la enzima convertidora de angiotensina, cabría esperar que
   A) su presión arterial aumentara debido a que descendería su gasto cardiaco.
   B) su presión arterial se elevara porque disminuiría su resistencia periférica.
   C) su presión arterial descendiera debido a la reducción del gasto cardiaco.
   D) su presión arterial descendiera debido a que disminuiría su resistencia periférica.
   E) la actividad de la renina plasmática descendiera a causa del aumento de la concentración de angiotensina I en la circulación sanguínea.
6. ¿Cuál de los siguientes *no* cabría esperar que aumentase la secreción de renina?
   A) suministro de un fármaco antagonista de la enzima convertidora de angiotensina.
   B) uso de un antagonista de los receptores de AT_1.
   C) administración de un antagonista de los receptores adrenérgicos β.
   D) constricción de la aorta entre el tronco celiaco y las arterias renales.
   E) utilización de un fármaco que reduzca el volumen del líquido extracelular.
7. ¿Cuál de los siguientes tendría *menos* probabilidades de contribuir a los efectos útiles de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva?
   A) Vasodilatación.
   B) Disminución del crecimiento cardiaco.
   C) Reducción de la poscarga cardiaca.
   D) Aumento de la actividad de la renina plasmática.
   E) Disminución de la aldosterona plasmática.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493.
Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:101.
Luft FC. Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. Clin Med Res 2003;1:291–300.
Morel F: Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol 1981;240:F159.
McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.
Robinson AG, Verbalis JG: Diabetes insipidus. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:1.
Verkman AS: Mammalian aquaporins: Diverse physiological roles and potential clinical significance. Expert Rev Mol Med 2008;10:13.
Zeidel ML: Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. Am J Physiol 1993;265:F159.

Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato

CAPÍTULO 39

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los procesos que intervienen en la secreción de hidrogeniones (H^+) hacia los túbulos y la importancia de estos procesos en la regulación del equilibrio acidobásico.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como mencionar la media normal y el intervalo de las concentraciones de hidrogeniones en la sangre (en meq/L y pH) que son compatibles con un estado saludable.
- Enumerar los amortiguadores principales presentes en sangre, líquido intersticial y líquido intracelular y describir mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch, lo que caracteriza al sistema amortiguador de bicarbonato.
- Describir los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis metabólica y alcalosis metabólica, así como las compensaciones respiratorias y renales de estos trastornos.
- Caracterizar los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis y alcalosis respiratorias, y la compensación renal de estos trastornos.

INTRODUCCIÓN

Los riñones desempeñan una función clave en el mantenimiento del equilibrio acidobásico y para ello deben excretar ácido en la cantidad equivalente a la cantidad de ácidos no volátiles que se producen en el organismo. La producción de ácidos no volátiles varía con el tipo de alimentación, el metabolismo y las enfermedades. Los riñones también deben filtrar y reabsorber bicarbonato del plasma y de esta manera evitar la pérdida del mismo en la orina. Los dos procesos tienen una relación fisiológica dada la capacidad de la nefrona para secretar iones de H^+ hacia el filtrado.

SECRECIÓN RENAL DE H^+

Las células de los túbulos proximales y distales, al igual que las de las glándulas gástricas (cap. 25) secretan iones de hidrógeno. La secreción de hidrógeno también ocurre en los conductos colectores. El transporte que interviene en la secreción de H^+ en los túbulos proximales es el intercambiador de Na-H (principalmente NHE_3) **(fig. 39–1)**. Este es un ejemplo de transporte activo secundario; el Na^+ es desplazado desde el interior de la célula al intersticio por la Na, K-ATPasa presente en la membrana basolateral, que mantiene en bajas concentraciones el Na^+ intracelular, estableciendo así el impulso para que el Na^+ entre en la célula, por medio del intercambiador de Na-H, desde la luz de los túbulos. El intercambiador de Na-H secreta H^+ hacia la luz en intercambio por Na^+.

Los iones H^+ secretados se combinan con el HCO_3^- filtrado para dar origen a H_2CO_3; en presencia de **anhidrasa carbónica** en la membrana apical del túbulo proximal se forma H_2O y CO_2 a partir del H_2CO_3. La membrana apical de las células epiteliales que recubren el túbulo contorneado proximal es permeable al CO_2 y H_2O y penetra en el túbulo con rapidez. Casi 80% de la carga de HCO_3^- filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal.

En el interior de las células, la anhidrasa carbónica, que está presente en este sitio, puede catalizar la formación de H_2CO_3 a partir de CO_2 y H_2O. El H_2CO_3 se disocia en iones H^+ y HCO_3^-; los iones H^+ se eliminan a través de la luz tubular, como se mencionó antes y el HCO_3^- que se formó sufre difusión hacia el líquido intersticial. Así, por cada ion H^+ secretado, penetran al líquido intersticial un Na^+ y un HCO_3^-. En consecuencia, por cada hidrogenión secretado,

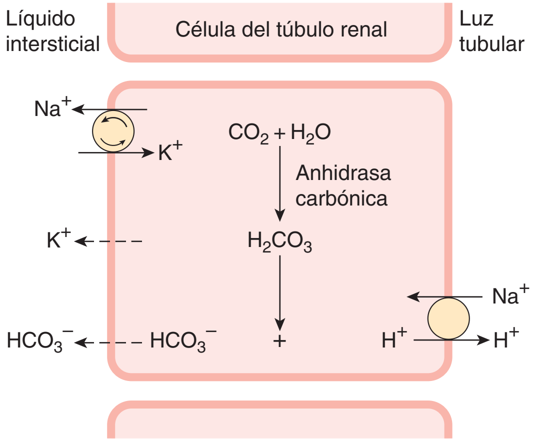


FIGURA 39-1 Secreción de ácido por las células de los túbulos proximales en el riñón. El hidrogenión (H^+) es transportado hacia la luz tubular por un cotransporte bidireccional en intercambio por iones sodio (Na^+). El transporte activo por la Na, K-ATPasa está señalado con las flechas en el círculo. Las flechas de rayas indican difusión. CO_2, dióxido de carbono; K^+, iones potasio; H_2O, agua; HCO_3^-, bicarbonato; H_2CO_3, ácido carbónico.

ingresan al líquido intersticial un ion de sodio y uno de bicarbonato (HCO_3^-).

La anhidrasa carbónica cataliza la formación de H_2CO_3; los fármacos que la inhiben deprimen tanto la secreción de ácido por los túbulos proximales como las reacciones que dependen de la misma.

Algunas pruebas indican que el hidrogenión es secretado en los túbulos proximales por otros tipos de bombas, pero los indicios de estas bombas adicionales son controvertibles y, en cualquier caso, su contribución es pequeña en comparación con el mecanismo de intercambio de sodio-hidrógeno. Esto contrasta con lo que ocurre en los túbulos distales y en los túbulos colectores, donde la secreción de hidrogeniones es relativamente independiente del sodio en la luz tubular. En esta porción del túbulo, la mayor parte del hidrogenión es secretada por una bomba de protones impulsada por trifosfato de adenosina (ATP). La aldosterona actúa sobre esta bomba al incrementar la secreción distal de hidrogeniones. Las células I de esta porción del túbulo renal secretan ácido y a diferencia de las células parietales en el estómago, contienen abundante anhidrasa carbónica y múltiples estructuras tubulovesiculares. Existe evidencia de que la ATPasa que transfiere hidrogeniones y que genera la secreción de hidrogeniones está situada en estas vesículas al igual que en la membrana celular luminal y que, en la acidosis, el número de bombas de hidrogeniones aumenta por la inserción de estas tubulovesículas en la membrana celular luminal. Parte del hidrogenión también es secretado por la H-K^+-ATPasa. Las células I contienen **resina de intercambio aniónico 1** (**AE1**, principalmente conocida como **banda 3**), una proteína de intercambio de aniones en sus membranas de células basolaterales, que funciona como un intercambiador de Cl/HCO_3 para el transporte de bicarbonato hacia el líquido intersticial.

DESTINO DEL HIDROGENIÓN EN LA ORINA

La cantidad de ácidos que se secreta depende de los fenómenos subsiguientes ocurridos en la orina de los túbulos. En el ser humano, el gradiente máximo de hidrogeniones contra el cual los mecanismos de transporte pueden secretar corresponde a un pH urinario de casi 4.5, es decir, una concentración de hidrogeniones en la orina 1 000 veces mayor que el valor en plasma. Por consiguiente, un pH de 4.5 es el **pH limitante** y normalmente éste se alcanza en los túbulos colectores. Si no hubiese amortiguadores que "fijaran" el valor superior de hidrogeniones en la orina, se llegaría rápido a este pH y se detendría la secreción de hidrogeniones. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión libre, lo cual hace posible liberar una mayor cantidad de ácido (fig. 39-2). Éstas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), con $H_2PO_4^{2-}$ para formar $H_2PO_4^-$ y, con NH_3, para constituir NH_4^+.

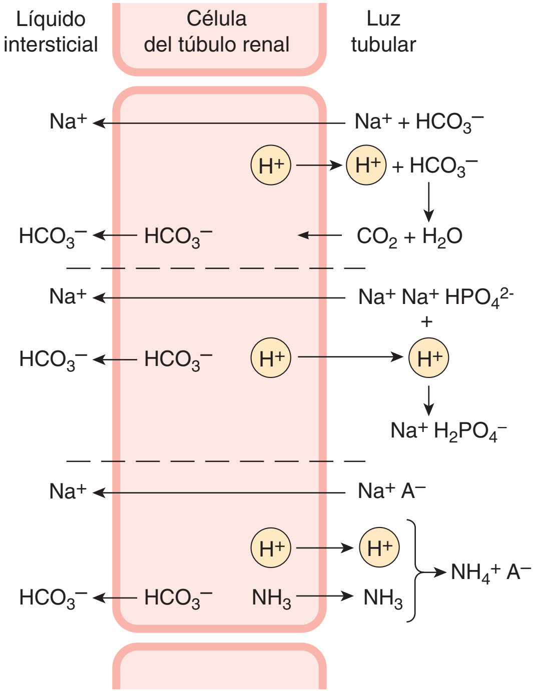


FIGURA 39-2 Destino del hidrogenión (H^+) secretado hacia un túbulo en intercambio por iones sodio (Na^+). Arriba: reabsorción del bicarbonato filtrado a través del dióxido de carbono (CO_2). **En medio:** formación del fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$). **Abajo:** formación de amonio (NH_4^+). Obsérvese que en cada caso un ion sodio y uno de bicarbonato (HCO_3^-) entran en el torrente circulatorio por cada hidrogenión secretado. A^-, anión; NH_3, amoniaco; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico.

REACCIONES CON AMORTIGUADORES

Los tres amortiguadores importantes en el control renal de ácido y su secreción hacia la luz son, entonces, bicarbonato, fosfato dibásico y amoniaco. En las personas con alimentación promedio, alrededor de 40% de los ácidos no volátiles (cerca de 30 meq/día) producidos por el organismo durante las diversas reacciones metabólicas es excretado como **ácido titulable** (es decir, sistema de fosfato) y 60% del ácido no volátil (alrededor de 50 meq/día) es excretado como NH_4^+. La pK′ del sistema de bicarbonato es 6.1, la del sistema del fosfato dibásico es 6.8 y la del sistema de amoniaco es 9.0. La concentración de iones bicarbonato en plasma y, como consecuencia, en el filtrado glomerular, normalmente es de casi 24 meq/L, en tanto la de fosfato es de sólo 1.5 meq/L.

Por tanto, en el túbulo proximal la mayor parte del hidrogenión secretado reacciona con el bicarbonato ionizado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) (fig. 39-2). Este último se desdobla para formar dióxido de carbono y agua. En el túbulo proximal (pero no en el distal), hay una anhidrasa carbónica en el borde “en cepillo” de las células; ésta facilita la formación de dióxido de carbono y agua en el líquido tubular. El dióxido de carbono, que se difunde fácilmente a través de todas las membranas biológicas, entra en las células tubulares, donde se añade a la posa de dióxido de carbono disponible para formar ácido carbónico. Dado que la mayor parte del hidrogenión es retirado del túbulo, el pH del líquido se modifica muy poco. Éste es el mecanismo por el cual se reabsorbe bicarbonato; por cada molécula de este último eliminada del líquido tubular, se difunde un mol de bicarbonato desde las células tubulares hasta la sangre, aun cuando no sea el mismo mol que desapareció del líquido tubular.

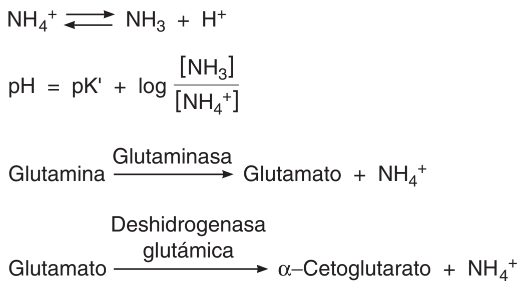
El hidrogenión secretado también reacciona con el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$). Esto ocurre en mayor grado en los túbulos distales y en los túbulos colectores, ya que es aquí donde el fosfato que escapa a la reabsorción proximal se concentra más por la reabsorción del agua. La reacción con amoniaco (NH_3) ocurre en los túbulos proximales y distales. El hidrogenión también se combina en menor grado con otros aniones amortiguadores.

El sistema de amortiguación de amoniaco permite que el H^+ secretado se combine con NH_3 y esto ocurre en el túbulo proximal (donde se forma NH_3, véase adelante) y en los túbulos distales. El pK′ del sistema de amoniaco es 9.0, y el sistema de amoniaco es ajustado sólo a partir del pH de la orina a un pH de 7.4, por lo que es escasa su contribución a la acidez de titulación. Cada hidrogenión que reacciona con los amortiguadores contribuye a la **acidez titulable** urinaria, que se mide con el valor de la cantidad de álcali que debe añadirse a la orina para regresar su pH a 7.4, el pH de filtrado glomerular. Sin embargo, la acidez titulable desde luego mide sólo una fracción del ácido secretado, por cuanto no toma en cuenta el ácido carbónico que se ha convertido en agua y dióxido de carbono.

La reabsorción de HCO_3^- es decisiva para el mantenimiento del equilibrio acidobásico, ya que una pérdida de un solo ion de HCO_3^- en la orina sería equivalente a añadir un ion de H^+ a la sangre. Sin embargo, los riñones tienen la capacidad de restituir al organismo nuevos iones de bicarbonato. Esto ocurre cuando los iones de H^+ son retirados del cuerpo como NH_4^+ o ácido titulable, ya que se forma nuevo bicarbonato en el interior de las células y éste entra en la sangre (es decir, estos iones de bicarbonato no son los originalmente filtrados y aun así, entran en la sangre).

SECRECIÓN DE AMONIACO

Las reacciones en las células tubulares renales producen amonio (NH_4^+) y bicarbonato (HCO_3^-). El NH_4^+ se encuentra en equilibrio con amoniaco (NH_3) y los hidrogeniones en las células. Puesto que la pK' de estas reacciones es de 9.0, el cociente de amoniaco a amonio a un pH de 7.0 es de 1:100 (fig. 39-3). Sin embargo, el NH_3 es liposoluble y se difunde a través de las membranas celulares por su gradiente de concentración hasta el líquido intersticial y la orina tubular. En la orina, aquél reacciona con el hidrogenión para formar amonio, el cual permanece “atrapado” en la orina.



$$NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$$

$$pH = pK' + \log \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

$$\text{Glutamina} \xrightarrow{\text{Glutaminasa}} \text{Glutamato} + NH_4^+$$

$$\text{Glutamato} \xrightarrow{\text{Deshidrogenasa glutámica}} \alpha\text{–Cetoglutarato} + NH_4^+$$

FIGURA 39-3 Reacciones principales que intervienen en la producción de amoniaco en los riñones. NH_3, amoniaco; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión.

La principal reacción que produce el amonio en las células es la conversión de glutamina en glutamato. Esta reacción es catalizada por la enzima **glutaminas**a, que abunda en las células de los túbulos renales (fig. 39-3). La **deshidrogenasa glutámica** cataliza la conversión de glutamato en cetoglutarato α con la producción de más amonio. El metabolismo subsiguiente del cetoglutarato α utiliza dos hidrogeniones ($2H^+$), con liberación de dos moléculas de bicarbonato ($2HCO_3^-$).

En la acidosis crónica, la cantidad de amonio excretado a un determinado pH de la orina también se incrementa dado que una mayor cantidad de amoniaco entra en la orina tubular. El efecto de esta **adaptación** de la secreción de amoniaco, cuya causa no se ha esclarecido, es una mayor eliminación de hidrogeniones del líquido tubular y, como consecuencia, una secreción de hidrogeniones más intensificada por los túbulos renales y excreción en la orina.

Como no es posible aumentar la cantidad de amortiguar de fosfato filtrado por el glomérulo, la excreción urinaria de ácido a través del sistema amortiguador de fosfato es limitada. La síntesis de NH_4^+ en los túbulos renales es la única forma en que los riñones pueden eliminar incluso la cantidad normal, pero mucho menos una cantidad elevada, del ácido no volátil producido en el cuerpo.

En las células de la médula interna del túbulo colector, el principal proceso por medio del cual se secreta NH_3 en la orina y por el que se cambia a NH_4^+ se conoce como **difusión no iónica** (cap. 2), con lo que se conserva el gradiente de concentración para la difusión de NH_3. En el túbulo contorneado proximal, la difusión no iónica de NH_4^+ es menos importante, porque este último puede secretarse hacia la luz, a menudo por sustitución por H^+ con un intercambiador de Na-H.

Los salicilatos y muchos otros fármacos que son bases débiles o ácidos débiles también se secretan por difusión no iónica. Esas sustancias difunden hacia el líquido tubular a una tasa que depende del pH de la orina, de forma que la cantidad de cada fármaco excretado varía con el pH de la orina.

CAMBIOS DEL pH EN LAS NEFRONAS

En el líquido del túbulo proximal ocurre un descenso moderado del pH pero, como se mencionó antes, la mayor parte de los hidrogeniones generados tiene escaso efecto sobre el pH luminal a causa de la formación de dióxido de carbono y agua a partir de ácido carbónico. En cambio, el túbulo distal posee menos capacidad para secretar hidrogeniones, pero la secreción en este segmento tiene un efecto más importante sobre el pH urinario.

FACTORES QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

La secreción renal de ácido se altera por los cambios en la PCO_2 intracelular, la concentración de potasio ionizado, la cifra de anhidrasa carbónica y la concentración de hormona corticosuprarrenal. Cuando la PCO_2 es elevada (**acidosis respiratoria**), se dispone de mayor cantidad de ácido carbónico intracelular para amortiguar los iones hidroxilo y se intensifica la secreción de ácido, pero ocurre lo opuesto cuando desciende la PCO_2. La depleción de iones potasio intensifica la secreción de ácido, al parecer porque la pérdida de estos iones origina acidosis intracelular aun cuando el pH plasmático pueda estar elevado. En cambio, el exceso de iones potasio en las células impide la secreción de ácido. Cuando se inhibe la anhidrasa carbónica, se bloquea la secreción de ácido por la reducción de la formación de ácido carbónico. La aldosterona y los otros corticoesteroides que intensifican la reabsorción tubular de sodio ionizado también aumentan la secreción de hidrogeniones y potasio ionizado.

EXCRECIÓN DE BICARBONATO

Aunque el proceso de reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) en realidad no implique el transporte de este ion hacia las células tubulares, dicha reabsorción es proporcional a la cantidad filtrada en un intervalo relativamente amplio. No hay un Tm demostrable, pero la reabsorción de HCO_3^- disminuye por un mecanismo desconocido, cuando se expande el volumen del líquido extracelular (ECF) (fig. 39-4). Cuando la concentración plasmática de bicarbonato es baja, se reabsorbe todo el HCO_3^- filtrado; pero cuando está elevada, es decir, por encima de 26 a 28 meq/L (el umbral renal para el HCO_3^-), éste aparece en la orina, la cual se torna alcalina. Por lo contrario, cuando el bicarbonato plasmático se reduce a menos de unos 26 meq/L, el valor en el cual todo el hidrogenión secretado se está utilizando para reabsorber bicarbonato, se dispone de mayor cantidad de hidrogeniones para combinarse con otros aniones amortiguadores. Por consiguiente, cuanto más desciende la concentración de bicarbonato plasmático, más ácida se vuelve la orina y tanto mayor es su contenido de amonio (Recuadro clínico 39-1).

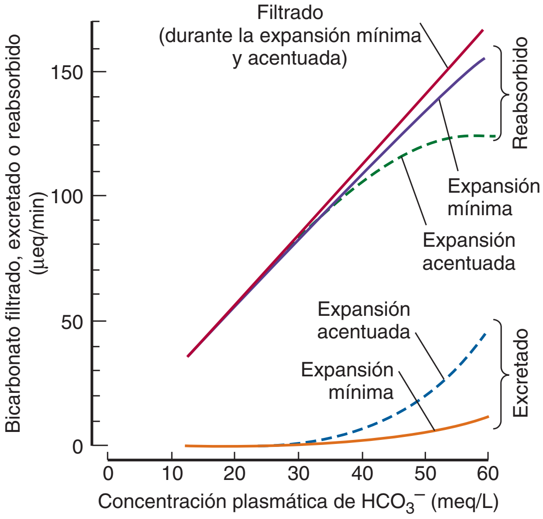


FIGURA 39-4 Efecto del volumen del líquido extracelular (ECF) sobre la filtración, la reabsorción y la excreción del bicarbonato (HCO_3^-) en ratas. El patrón de excreción de bicarbonato es similar en el ser humano; su concentración plasmática normalmente es de unos 24 meq/L. (Con autorización de Valtin H: *Renal Function,* 2nd ed. Little, Brown, 1983.)

RECUADRO CLÍNICO 39-1

Implicaciones de los cambios del pH urinario

Según sean las tasas de los procesos interrelacionados de secreción de ácido, la producción de amonio (NH_4^+) y la excreción de bicarbonato (HCO_3^-), el pH urinario en el ser humano varía entre 4.5 y 8.0. La excreción de la orina que se encuentra a un pH diferente de los líquidos corporales tiene implicaciones importantes para el equilibrio electrolítico y acidobásico del organismo. Los ácidos son amortiguados en el plasma y en las células, y la reacción global es $HA + NaH_3\,CO_3 \rightarrow NaA + H_2CO_3$. El ácido carbónico ($H_2CO_3$) forma dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), y el CO_2 es exhalado, en tanto el NaA aparece en el filtrado glomerular. En la medida que el ion sodio (Na^+) es sustituido por hidrogenión en la orina, se conserva el Na^+ en el organismo. Asimismo, por cada hidrogenión excretado con fosfato o como amonio, hay una ganancia neta de un ion de bicarbonato en la sangre, que restituye el suministro de este anión amortiguador importante. Por lo contrario, cuando se añade base a los líquidos corporales, los iones OH^- son amortiguados, con aumento del bicarbonato plasmático. Cuando la concentración plasmática sobrepasa 28 meq/L, la orina se torna alcalina y el bicarbonato adicional se excreta en la orina. Como la velocidad de secreción máxima de los hidrogeniones por los túbulos varía directamente con la PCO_2 arterial, la reabsorción de bicarbonato también se afecta por la PCO_2. Esta relación se describió con más detalle en el texto.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las sulfonamidas inhiben la anhidrasa carbónica y los derivados de sulfonamidas se han utilizado en la clínica como diuréticos por sus efectos inhibidores en la anhidrasa carbónica en el riñón.

CONSERVACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES

La tradición que envuelve al tema del equilibrio acidobásico hace necesario señalar que el problema central no es “la base amortiguadora” o “el catión fijado” o algo parecido, sino simplemente la preservación de la concentración de los hidrogeniones del líquido extracelular. Los mecanismos reguladores de la composición del líquido extracelular son muy importantes respecto de este ion específico, ya que el aparato celular es muy sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones. Esta última, que puede medirse con el uso de microelectrodos, colorantes fluorescentes sensibles al pH y resonancia magnética con fósforo, es diferente del pH extrace-

CUADRO 39-1 Concentración de hidrogeniones (H^+) y pH de los líquidos corporales

		Concentración de H^+		
		meq/L	**mol/L**	**pH**
Ácido clorhídrico gástrico		150	0.15	0.8
Acidez máxima de la orina		0.03	3×10^{-5}	4.5
Plasma	Acidosis extrema	0.0001	1×10^{-7}	7.0
	Normal	0.00004	4×10^{-8}	7.4
	Alcalosis extrema	0.00002	2×10^{-8}	7.7
Jugo pancreático		0.00001	1×10^{-8}	8.0

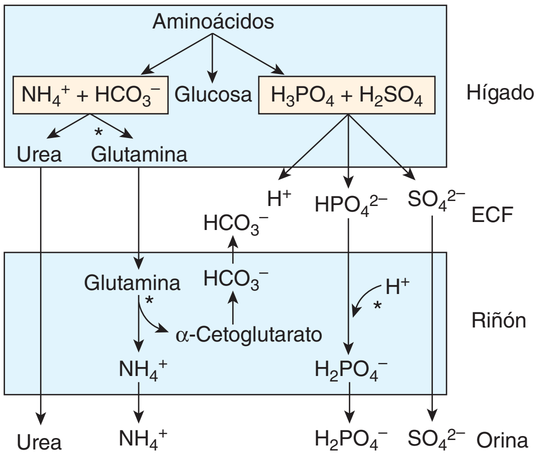


FIGURA 39-5 Participación del hígado y los riñones en el control de las cargas de ácido que produce el metabolismo. Se indican con asterisco los lugares donde ocurre la regulación. ECF, líquido extracelular; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión; HCO_3^-, bicarbonato; H_3PO_4, ácido fosfórico; H_2SO_4, ácido sulfúrico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; SO_4^{2-}, sulfato. (Modificada con autorización de Knepper MA, et al: Ammonium, urea, and systemic pH regulation. Am J Physiol 1987;253:F199.)

lular y, al parecer, es controlada por diversos procesos intracelulares; sin embargo, es sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular.

La notación del pH es un medio útil para expresar las concentraciones de hidrogeniones en el organismo, porque éstas son bajas en comparación con las de otros cationes. Por consiguiente, el valor normal de iones sodio en plasma arterial que se ha equilibrado con eritrocitos es de casi 140 meq/L, en tanto la concentración de hidrogeniones es de 0.00004 meq/L **(cuadro 39-1)**. Por tanto, el pH, es decir, el logaritmo negativo de 0.00004, es 7.4. Desde luego, una disminución de una unidad en el pH, por ejemplo, de 7.0 a 6.0, representa un aumento de 10 tantos en la concentración del hidrogenión. Es importante recordar que el pH sanguíneo corresponde al pH del **plasma verdadero** (plasma que ha estado en equilibrio con los eritrocitos) ya que los eritrocitos contienen hemoglobina, la cual desde el punto de vista cuantitativo es uno de los amortiguadores sanguíneos más importantes (cap. 36).

EQUILIBRIO DEL HIDROGENIÓN

El pH del plasma arterial normalmente es de 7.40 y el del plasma venoso es ligeramente más bajo. Técnicamente, se presenta una **acidosis** siempre que el pH arterial es menor de 7.40, y una **alcalosis** cuando se encuentra por encima de 7.40, aunque ocurren variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin la aparición de efectos adversos. Las concentraciones de hidrogeniones en el líquido extracelular compatibles con la vida abarcan un intervalo de alrededor de cinco tantos, desde 0.00002 meq/L (pH 7.70) hasta 0.0001 meq/L (pH de 7.00).

Los aminoácidos son utilizados en el hígado para la gluconeogénesis, dejando el amonio y bicarbonato como productos de sus grupos amino y carboxilo **(fig. 39-5)**. El NH_4^+ se incorpora en la urea (cap. 28) y los protones formados son amortiguados dentro de la célula por el bicarbonato, de manera que escasas cantidades de amonio y bicarbonato escapan hacia la circulación sanguínea. Sin embargo, el metabolismo de los aminoácidos que contienen sulfuro produce ácido sulfúrico (H_2SO_4) y el metabolismo de los aminoácidos fosforilados, como la fosfoserina, genera ácido fosfórico (H_3PO_4). Estos ácidos potentes entran a la circulación y presentan una carga importante de hidrogeniones a los amortiguadores en el líquido extracelular. Dicha carga derivada del metabolismo de los aminoácidos normalmente es de casi 50 meq/L. El dióxido de carbono formado por el metabolismo en los tejidos en gran parte es hidratado a ácido carbónico (cap. 36) y la carga total de hidrogeniones de esta fuente es mayor de 12 500 meq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono se excreta en los pulmones y sólo pequeñas cantidades de hidrogeniones se conservan para eliminarse por los riñones. Las fuentes comunes de cargas adicionales de ácido son el ejercicio vigoroso (ácido láctico), la cetosis diabética (ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β), así como el consumo de sales acidificantes, como el cloruro de amonio (NH_4Cl) y cloruro de calcio ($CaCl_2$), que en efecto añaden ácido clorhídrico al organismo. La deficiencia de los riñones enfermos para excretar cantidades normales de ácido también es una causa de acidosis. Las frutas constituyen la principal fuente alimentaria de álcalis. Contienen sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y los aniones de estas sales se metabolizan a dióxido de carbono, dejando bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) en el cuerpo. El bicarbonato de sodio y otras sales alcalinizantes a veces son ingeridas en grandes cantidades, pero una causa más frecuente de alcalosis es la pérdida de ácido del cuerpo como consecuencia del vómito del jugo gástrico rico en ácido clorhídrico (HCl). Esto desde luego, equivale a añadir álcali al organismo.

AMORTIGUACIÓN

La amortiguación es de una importancia decisiva para mantener la homeostasis del hidrogenión. En el capítulo 1 se define dicha homeostasis, misma que se describe en el capítulo 36 en el contexto del transporte de gases, con énfasis en las funciones para las proteínas, la hemoglobina y el sistema de la anhidrasa carbónica en la sangre. La anhidrasa carbónica también se encuentra en altas concentraciones en las células gástricas secretoras de ácido (cap. 25) y en las células tubulares renales (cap. 37). La anhidrasa carbónica es una proteína con un peso molecular de 30 000, que contiene un átomo de zinc en cada molécula; es inhibida por cianuro, ácido y sulfuro. La amortiguación *in vivo*, por supuesto, no está limitada a la sangre. En el **cuadro 39-2** se enumeran los principales amortiguadores presentes en esta última,

CUADRO 39–2 Principales amortiguadores presentes en los líquidos corporales

Sangre	$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$ $HProt \rightleftarrows H^+ + Prot^-$ $HHb \rightleftarrows H^+ + Hb^-$
Líquido intersticial	$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$
Líquido intracelular	$HProt \rightleftarrows H^+ + Prot^-$ $H_2PO_4^- \rightleftarrows H^+ + HPO_4^{2-}$

H_2CO_3, ácido carbónico; HCO_3^-, bicarbonato; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; Prot, proteína; H^+, hidrogenión; Hb, hemoglobina.

así como el intersticial y el intracelular. Los principales amortiguadores hallados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la orina son los sistemas de bicarbonato y de fosfato. En la acidosis metabólica, sólo 15 a 20% de la carga de ácido es amortiguada por el sistema ácido carbónico-bicarbonato (H_2CO_3-HCO_3^-) en el líquido extracelular y la mayor parte restante es amortiguada en las células.

En la alcalosis metabólica, alrededor de 30 a 35% de la carga de hidróxido (OH^-) es amortiguada en las células, mientras en la acidosis y la alcalosis respiratorias, casi toda la amortiguación es intracelular.

En las células de animales, los principales reguladores del pH intracelular son los transportadores de bicarbonato. Los caracterizados hasta el momento son el intercambiador de $Cl^-HCO_3^-$ **AE1**, tres cotransportadores de Na^+-HCO_3^- y un cotransportador de potasio-bicarbonato (K^+–HCO_3^-).

RESUMEN

Cuando se añade un ácido potente a la sangre, las principales reacciones amortiguadoras son impulsadas a la izquierda. Como consecuencia, descienden las concentraciones sanguíneas de los tres "aniones amortiguadores": Hb^- (hemoglobina), $Prot^-$ (proteína) y HCO_3^- (bicarbonato). Los aniones del ácido añadido son filtrados hacia los túbulos renales; asimismo, son acompañados ("cubiertos") por cationes, sobre todo sodio, en virtud de la preservación de la neutralidad electroquímica. Mediante los procesos descritos antes, los túbulos sustituyen el sodio con hidrogeniones y al hacerlo reabsorben cantidades equimolares de iones sodio y bicarbonato; con ello conservan los cationes, eliminan el ácido y normalizan el aporte de aniones amortiguadores. Cuando se añade dióxido de carbono a la sangre, ocurren reacciones similares, excepto que al formarse ácido carbónico, el bicarbonato plasmático aumenta en vez de descender.

COMPENSACIÓN RENAL DE LA ACIDOSIS Y LA ALCALOSIS RESPIRATORIAS

Como se mencionó en el capítulo 36, una elevación de la PCO_2 arterial a causa de disminución en la ventilación produce **acidosis respiratoria** y, por el contrario, una disminución de la PCO_2 genera **alcalosis respiratoria**. Los cambios iniciales, mostrados en la figura 35-8, ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; es decir, corresponden a los de la acidosis o la alcalosis respiratoria **descompensada.** En cualquiera de las dos situaciones, los cambios surgen en los riñones, los cuales luego tienden a **compensar** la acidosis o la alcalosis, al ajustar el pH hacia lo normal.

La reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales depende no sólo de la carga filtrada de esta sustancia, que es el producto de la tasa de filtración glomerular (GFR) por la concentración plasmática de bicarbonato, sino también de la velocidad de secreción de hidrogeniones por las células de los túbulos renales, ya que el bicarbonato es reabsorbido en intercambio por hidrogeniones. La tasa de secreción de estos últimos (y, por tanto, la rapidez de la reabsorción de bicarbonato) es proporcional a la PCO_2 arterial, probablemente porque cuanto más dióxido de carbono esté disponible para formar ácido carbónico en las células, más hidrogeniones pueden secretarse. Asimismo cuando la PCO_2 se encuentra elevada, el interior de la mayor parte de las células se vuelve más ácido. Por tanto, en la acidosis respiratoria, la secreción de hidrogeniones en los túbulos renales está aumentada, retirando hidrogeniones del cuerpo; y aun cuando se eleve el bicarbonato plasmático, aumenta la reabsorción de bicarbonato, lo cual incrementa más el primero. Esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra en forma gráfica en la figura 35-8 por el cambio de la acidosis respiratoria aguda a crónica. Aumenta la excreción de cloruros y desciende el cloro plasmático a medida que se incrementa el bicarbonato del plasma. En cambio, en la alcalosis respiratoria, la PCO_2 baja dificulta la secreción renal de hidrogeniones, la reabsorción de bicarbonato se deprime y éste es excretado, reduciendo más el bicarbonato plasmático ya bajo y disminuyendo el pH hacia lo normal.

ACIDOSIS METABÓLICA

Cuando se añaden a la sangre ácidos más potentes que la Hb (hidrogeniones y hemoglobina) y los otros ácidos amortiguadores, se produce la **acidosis metabólica**; además, cuando la concentración de hidrogeniones libre desciende como resultado de añadir álcalis o eliminar ácido, sobreviene una **alcalosis metabólica**. Siguiendo el ejemplo del capítulo 35, si se añade ácido sulfúrico, se amortigua el hidrogenión y descienden las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, proteína y bicarbonato. El ácido carbónico que se forma es convertido en agua y dióxido de carbono y este último rápidamente se excreta a través de los pulmones. Esta situación ocurre en la acidosis metabólica **no compensada**. De hecho, el incremento del hidrogenión plasmático estimula la respiración, de manera que la PCO_2, en vez de aumentar o mantenerse constante, se reduce. Dicha **compensación respiratoria** eleva todavía más el pH. Los mecanismos compensadores **renales** normalizan luego la excreción del hidrogenión adicional y los sistemas amortiguadores.

COMPENSACIÓN RENAL

Los aniones que reemplazan bicarbonato en el plasma en la acidosis metabólica son filtrados, cada uno con un catión (principalmente sodio), manteniendo así la neutralidad eléctrica. Las células tubulares renales secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular en intercambio por iones sodio; así, por cada hidrogenión secretado, se añaden a la sangre un ion sodio y un bicarbonato. El pH urinario limitante de 4.5 se alcanzaría rápidamente y la cantidad total de hidrogeniones secretada sería pequeña si no hubieran amortiguadores en la orina para "ajustar" el hidrogenión. Sin embargo, el hidrogenión secretado reacciona con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua (reabsorción de bicarbonato); con fosfato dibásico para constituir fosfato monobásico; y con el amoniaco para formar amonio. De esta manera, se pueden secretar grandes cantidades de hidrogeniones, lo

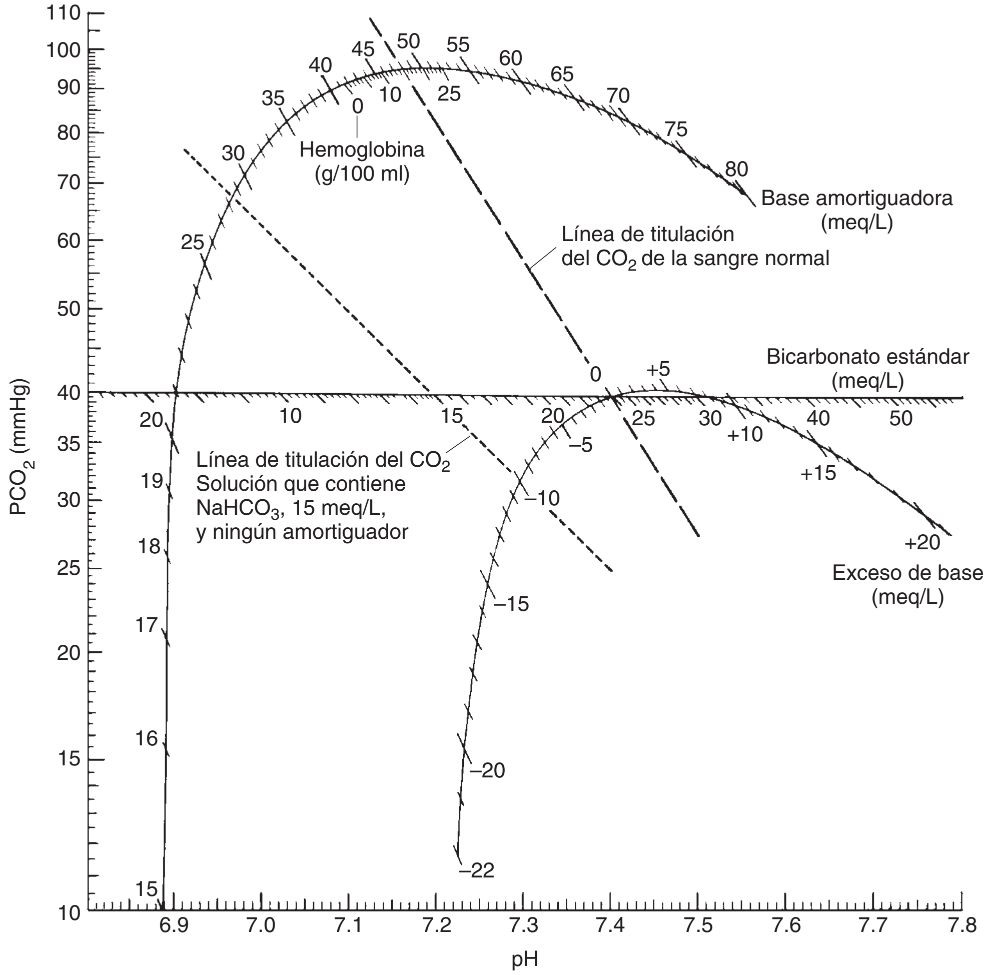


FIGURA 39-6 Nomograma de la curva de Siggaard-Andersen. CO_2, dióxido de carbono; $NaHCO_3$ bicarbonato de sodio. (Cortesía de O Siggaard-Andersen and Radiometer, Copenhague, Dinamarca.)

cual hace posible de manera correspondiente el retorno de grandes cantidades de bicarbonato (en el caso de la reabsorción de bicarbonato) o la adición a las reservas corporales agotadas y gran cantidad de cationes para que se reabsorban. Sólo cuando la carga de ácido es muy grande, se pierden los cationes con los aniones y se produce diuresis y agotamiento de las reservas de cationes del organismo.

En la acidosis crónica, aumenta la síntesis hepática de glutamina, con la utilización de parte del amonio que suele convertirse en urea (fig. 39-5); asimismo, la glutamina proporciona a los riñones una fuente adicional de amonio. La secreción de amoniaco aumenta durante un periodo de días (adaptación de la secreción de amoniaco), lo cual mejora aún más la compensación renal de la acidosis. Además, el metabolismo de la glutamina en los riñones produce cetoglutarato y éste, a su vez, es descarboxilado, generando bicarbonato, que entra en la circulación sanguínea y ayuda a amortiguar la carga de ácido (fig. 39-5).

La reacción global en la sangre cuando se añade un ácido potente como el ácido sulfúrico es la siguiente:

$$2NaHCO_3 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + 2H_2CO_3$$

Por cada mol de hidrogenión que se añade, se pierde 1 mol de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). El riñón en efecto revierte la reacción:

$$Na_2SO_4 + 2H_2CO_3 \rightarrow 2NaHCO_3 + 2H^+ + SO_4^{2-}$$

y son excretados el hidrogenión (H^+) y el sulfato (SO_4^{2-}). Desde luego, el ácido sulfúrico (H_2SO_4) no es excretado como tal y el hidrogenión (H^+) que aparece en la orina corresponde a acidez titulable y amonio (NH_4^+).

En la acidosis metabólica, la compensación respiratoria tiende a inhibir la respuesta renal en el sentido de que un descenso provocado en la PCO_2 dificulta la secreción de ácido, pero también disminuye la carga filtrada del bicarbonato y de esta manera su efecto inhibidor neto no es considerable.

ALCALOSIS METABÓLICA

En la alcalosis metabólica, aumentan las concentraciones plasmáticas de bicarbonato así como el pH (fig. 39-6). La compensación respiratoria es una disminución de la respiración originada por la declinación de la concentración de hidrogeniones, lo que incrementa la PCO_2. Tal situación vuelve a normalizar el pH al tiempo que eleva aún más la concentración plasmática de bicarbonato. La magnitud de esta compensación es limitada por los mecanismos de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico, que estimulan el centro respiratorio si ocurre algún descenso perceptible en la PO_2 arterial. En la alcalosis metabólica, se consume más secreción renal de hidrogeniones para reabsorber la mayor carga filtrada de bicarbonato; y si la concentración de éste en plasma supera los 26 a 28 meq/L, entonces el mismo aparece en la orina. La elevación de la PCO_2 inhibe la compensación renal al facilitar la secreción de ácido, pero su efecto es relativamente leve.

NOMOGRAMA DE LA CURVA DE SIGGAARD-ANDERSEN

El uso del nomograma de la curva de Siggaard-Andersen (fig. 39-6) para tratar las características acidobásicas de la sangre arterial es útil en situaciones clínicas. Este nomograma tiene la PCO_2 representada en una escala logarítmica en el eje vertical y el pH en el eje horizontal. Por tanto, cualquier punto a la izquierda de una línea vertical trazado a través del pH de 7.40 indica acidosis, en tanto cualquier punto a la derecha indica alcalosis. La posición del punto por arriba o por debajo de la línea horizontal a través de una PCO_2 de 40 mmHg define el grado eficaz de hipoventilación o hiperventilación.

Si una solución contiene bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y ningún amortiguador se equilibrase con mezclas de gas que contienen diversas cantidades de dióxido de carbono, los valores de pH y PCO_2 en equilibrio descenderían sobre la línea de rayas del lado izquierdo de la figura 39-6 o en una línea paralela a la misma. Si hubiera amortiguadores, el declive de la línea sería mayor; y cuanto mayor sea la capacidad de amortiguación de la solución, tanto más escarpada es la línea. Para la sangre normal que contiene 15 g de hemoglobina por 100 ml, la **línea de titulación** del dióxido de carbono pasa a través de la marca de los 15 g/100 ml en la escala de la hemoglobina (en el lado inferior de la escala curvada superior) y del punto donde se intersectan las líneas de la $PCO_2 = 40$ mmHg y pH = 7.40, según se muestra en la figura 39-6. Cuando el contenido de hemoglobina de la sangre es bajo, hay una pérdida importante de la capacidad de amortiguación y disminuye el declive de la línea de titulación del dióxido de carbono. Sin embargo, la sangre contiene desde luego amortiguadores además de la hemoglobina, de manera que incluso la línea trazada desde el punto cero en la escala de la hemoglobina a través de la intersección de PCO_2-pH normal, es más escarpada que la curva para una solución que no contenga amortiguadores.

Para uso clínico, se retira en condiciones anaeróbicas la sangre arterial o la sangre capilar arterializada y se mide su pH. También se valoran los pH de la misma sangre luego del equilibrio con cada una de las dos mezclas de gases que contienen diferentes cantidades conocidas de dióxido de carbono. Los valores de pH en los niveles de PCO_2 conocidos se trazan y conectan para obtener la línea de titulación del dióxido de carbono para la muestra de sangre. El pH de dicha muestra antes del equilibrio se traza sobre esa línea y se lee la PCO_2 de la muestra en la escala vertical. El contenido de **bicarbonato estándar** de la muestra está indicado por el punto en el que la línea de titulación del dióxido de carbono se intersecciona con la escala de bicarbonato en la línea de la $PCO_2 = 40$ mmHg. El bicarbonato estándar no es la concentración de bicarbonato real (efectivo) de la muestra, sino más bien, lo que sería la concentración de bicarbonato después de eliminar cualquier componente respiratorio. Ésta es una medida de la reserva de álcalis de la sangre, excepto que se mide al determinar el pH más que el contenido de dióxido de carbono total de la muestra después del equilibrio. Como en la reserva de álcalis, constituye un índice del grado de acidosis metabólica o alcalosis presente.

Se proporcionan graduaciones adicionales en la escala de la curva superior del nomograma (fig. 39-6) para medir el contenido de la **base amortiguadora**; el punto donde la línea de calibración del dióxido de carbono de la muestra de sangre arterial intersecciona esta escala, muestra los meq/L de la base amortiguadora en la muestra. Dicha base es igual al número total de aniones amortiguadores (principalmente proteínas, bicarbonato y hemoglobina) que pueden aceptar los iones hidrógeno en la sangre. El valor normal en un individuo con 15 g de hemoglobina por decilitro (100 ml) de sangre es de 48 meq/L.

El punto en el que la línea de calibración del dióxido de carbono intersecciona la escala curvada inferior en el nomograma indica el **exceso de base**. Este valor, que es positivo en la alcalosis y negativo en la acidosis, es la cantidad de ácido o base que restablecería 1 L de sangre a la composición acidobásica normal a una PCO_2 de 40 mmHg. Cabe observar que una deficiencia de base no se puede corregir por completo con el simple cálculo de la diferencia entre el bicarbonato estándar normal (24 meq/L) y el bicarbonato estándar efectivo, así como con el suministro de esta cantidad de bicarbonato de sodio por litro de sangre; parte del bicarbonato añadido se convierte en dióxido de carbono y agua, y se pierde el dióxido de carbono en los pulmones. La cantidad efectiva que debe añadirse es aproximadamente de 1.2 tantos el déficit de bicarbonato estándar, pero la escala curvada inferior en el nomograma, que se ha ideado empíricamente al analizar muchas muestras de sangre, es más precisa.

En el tratamiento de los trastornos acidobásicos, desde luego, se debe considerar no sólo la sangre sino también todos los compartimientos del líquido corporal. Los otros compartimientos de líquido tienen concentraciones muy diferentes de amortiguadores. Se ha determinado de manera empírica que la administración de una cantidad de ácido (en la alcalosis) o de base (en la acidosis) equivalente a 50% del peso corporal en kilogramos, multiplicado por el exceso de base en la sangre por litro, corregirá el trastorno acidobásico en todo el organismo. Sin embargo, por lo menos cuando la anomalía es grave, no es prudente llevar a cabo tal corrección considerable en un solo paso. Más bien, debe proporcionarse casi la mitad de la cantidad indicada y definir de nuevo las concentraciones acidobásicas de la sangre arterial. Así, puede entonces calcularse y proporcionarse la cantidad necesaria para la corrección final. También conviene hacer notar que, por lo menos en la acidosis láctica, el bicarbonato de sodio disminuye el gasto cardiaco y la presión arterial, de modo que debe utilizarse con precaución.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células de los túbulos proximales y distales secretan iones de hidrógeno. La acidificación también ocurre en los túbulos colectores. La reacción que interviene principalmente en la secreción de hidrogeniones en los túbulos proximales es el intercambio de iones sodio e hidrogeniones (Na^+-H^+). El sodio se absorbe de la luz del túbulo y el hidrogenión se excreta.
- El gradiente de hidrogeniones máximo en contra del cual los mecanismos de transporte pueden secretar en el ser humano, corresponde a un pH urinario de casi 4.5. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión, lo cual permite mayor secreción de ácido. Éstas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua con fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para constituir fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$) y con amoniaco para formar amonio.
- La anhidrasa carbónica cataliza la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) y los fármacos que inhiben a la anhidrasa carbónica deprimen la secreción de ácido por los túbulos proximales.

- La secreción renal de ácido es alterada por cambios en la PCO_2 intracelular, la concentración de iones potasio, la concentración de anhidrasa carbónica y la cifra de hormona corticosuprarrenal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los siguientes es el principal amortiguador presente en el líquido intersticial?
   A) Hemoglobina.
   B) Otras proteínas.
   C) Ácido carbónico.
   D) Ácido fosfórico (H_2PO_4).
   E) Compuestos que contienen histidina.
2. El aumento de la ventilación alveolar incrementa el pH sanguíneo dado que
   A) activa los mecanismos neurales que eliminan el ácido de la sangre.
   B) hace que la hemoglobina sea un ácido más potente.
   C) aumenta la PO_2 de la sangre.
   D) disminuye la PCO_2 en los alveolos.
   E) el mayor trabajo muscular de la respiración acentuada genera más dióxido de carbono.
3. En la alcalosis metabólica no concentrada
   A) el pH del plasma, la concentración plasmática de bicarbonato y la PCO_2 arterial tienen concentraciones bajas.
   B) el pH plasmático está elevado y la concentración plasmática de ácido carbónico y la PCO_2 arterial están bajas.
   C) el pH plasmático y la concentración plasmática de bicarbonato están bajos y la PCO_2 arterial se encuentra normal.
   D) el pH del plasma y la concentración plasmática de bicarbonato están aumentados y la PCO_2 arterial se halla normal.
   E) el pH plasmático es bajo, la concentración plasmática de bicarbonato está elevada y la PCO_2 arterial es normal.
4. En un paciente con un pH plasmático de 7.10, el cociente $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ (bicarbonato/ácido carbónico) en el plasma es de
   A) 20.
   B) 10.
   C) 2.
   D) 1.
   E) 0.1.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adrogué HJ, Madius NE: Management of life-threatening acid–base disorders. N Engl J Med 1998;338:26.

Brenner BM, Rector FC Jr (editors): *The Kidney,* 6th ed, 2 Vols. Saunders, 1999.

Davenport HW: *The ABC of Acid–Base Chemistry,* 6th ed. University of Chicago Press, 1974.

Halperin ML: *Fluid, Electrolyte, and Acid–Base Physiology,* 3rd ed. Saunders, 1998.

Lemann J Jr., Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F811 (Review).

Vize PD, Wolff AS, Bard JBL (editors): *The Kidney: From Normal Development to Congenital Disease.* Academic Press, 2003.

Respuestas a las preguntas de opción múltiple

Capítulo 1
1. B **2.** C **3.** B **4.** C **5.** C **6.** D **7.** E **8.** E

Capítulo 2
1. A **2.** D **3.** D **4.** B **5.** C **6.** C **7.** B **8.** A

Capítulo 3
1. B **2.** C **3.** E **4.** B **5.** B **6.** C **7.** D

Capítulo 4
1. C **2.** E **3.** E **4.** A **5.** C **6.** B **7.** B **8.** C

Capítulo 5
1.B **2.**D **3.** B **4.** C **5.** C

Capítulo 6
1. C **2.** D **3.** E **4.** B **5.** D **6.** E

Capítulo 7
1. D **2.** A **3.** C **4.** C **5.** B **6.** E

Capítulo 8
1. D **2.** A **3.** B **4.** A **5.** D **6.** C **7.** B **8.** C
9. A **10.** E **11.** D

Capítulo 9
1. D **2.** D **3.** C **4.** B **5.** E **6.** C **7.** D **8.** B
9. D **10.** D **11.** B

Capítulo 10
1. A **2.** E **3.** E **4.** E **5.** B **6.** D **7.** D **8.** E
9. C **10.** A

Capítulo 11
1. D **2.** C **3.** D **4.** D **5.** D **6.** C **7.** D **8.** E

Capítulo 12
1. E **2.** C **3.** E **4.** C **5.** E **6.** B **7.** C **8.** A
9. E **10.** C **11.** D **12.** E

Capítulo 13
1. A **2.** D **3.** C **4.** D **5.** C **6.** E

Capítulo 14
1. C **2.** D **3.** C **4.** D **5.** A **6.** B

Capítulo 15
1. C **2.** E **3.** C **4.** D **5.** B **6.** D **7.** D **8.** B

Capítulo 16
No hay preguntas de opción múltiple.

Capítulo 17
1. B **2.** E **3.** B **4.** A **5.** A **6.** B **7.** D **8.** D

Capítulo 18
1. E **2.** E **3.** A **4.** C **5.** B

Capítulo 19
1. C **2.** B **3.** E **4.** C **5.** C **6.** A **7.** D **8.** A
9. D **10.** C

Capítulo 20
1. D **2.** B **3.** E **4.** D **5.** C **6.** D **7.** D **8.** A **9.** A

Capítulo 21
1. C **2.** E **3.** D **4.** A **5.** C **6.** D **7.** E

Capítulo 22
1. C **2.** D **3.** C **4.** A

Capítulo 23
1. E **2.** A **3.** C **4.** B

Capítulo 24
1. E **2.** D **3.** D **4.** C **5.** E **6.** D **7.** C

Capítulo 25
1. C **2.** E **3.** D **4.** C **5.** D

Capítulo 26

1. E **2.** D **3.** E **4.** A **5.** C

Capítulo 27

1. C **2.** D **3.** E **4.** A **5.** B

Capítulo 28

1. E **2.** E **3.** C **4.** E **5.** E **6.** B

Capítulo 29

1. C **2.** A **3.** A **4.** D **5.** D

Capítulo 30

1. A **2.** C **3.** C **4.** C **5.** E **6.** D

Capítulo 31

1. C **2.** B **3.** D **4.** B **5.** E **6.** A **7.** A **8.** E

Capítulo 32

1. B **2.** A **3.** D **4.** D **5.** D

Capítulo 33

1. D **2.** A **3.** E **4.** E **5.** E **6.** D

Capítulo 34

1. D **2.** C **3.** A **4.** E **5.** D **6.** A

Capítulo 35

1. E **2.** B **3.** D **4.** D

Capítulo 36

1. D **2.** B **3.** B **4.** D **5.** E **6.** B **7.** C

Capítulo 37

1. A **2.** A **3.** A **4.** A **5.** E **6.** C **7.** D

Capítulo 38

1. E **2.** C **3.** D **4.** E **5.** D **6.** C **7.** D

Capítulo 39

1. C **2.** D **3.** D **4.** B

Índice alfabético

Los números de página seguidos por *f* y *c* corresponden a figuras y cuadros, respectivamente.

A
Aberrante, diferenciación sexual
    anomalías cromosómicas, 396
    anomalías hormonales, 396–398
ABO, sistema
    aglutinación, reacciones, 561
    aglutininas, 561*c*
    antígeno H, 560–561
    antígenos, A y B, 560–561
    eritrocito, aglutinación, 561, 563
ABP. *Véase* Andrógenos, proteína transportadora
Absorción, 479–483
  calcio, 485
  hierro, 485–486
  vitaminas, 485
Acalasia, 501
ACE, inhibidores. *Véase* Angiotensina, enzima convertidora, inhibidores
Aceleración de crecimiento, 332
Acelerada, conducción auriculoventricular, 533, 534
Acetilcolina, 144, 460, 461*f*
  efecto, músculo liso, 116
      intestinal, 115
  eliminación, sinapsis, 144
  funciones, 143
  receptores, 144–145
    propiedades farmacológicas, 144
  síntesis, 143
  transmisión, uniones, autonómica, 259
  transportador, 143, 144
Acetilcolinesterasa, 144
  inhibidores
    enfermedad de Alzheimer, tratamiento, 289
    miastenia grave, avances terapéuticos, 129
ACh. *Véase* Acetilcolina
Aciclovir, 47
Ácidas, hidrolasas, lisosomas, 39
Acidobásico
  equilibrio, 645
    HCO_3, valores, 647*f*
    PCO_2, valores, 647*f*
    pH plasmático, valores, 647*f*
    respuestas ventilatorias a los cambios, 661–662
  nomograma, 647
Acidobásicos, trastornos, 6
Ácidos, 6
  grasos
    estructura, 26
    oxidación, 26–27
      enfermedades relacionadas con desequilibrio de, 28
    saturados/insaturados, 26-30
    síntesis, 27
Acidosis, 6, 647–649, 715
  no compensada, 716
Acinesia, 245
Aclimatación, proceso, 650–651
Acomodación y envejecimiento, 188
Acondroplasia, 334
Acromatopsia, 193
Acromegalia, 305
  y gigantismo, 328
Acrosoma, 420
Acrosómica, reacción, 413
ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona
Actinina, músculo estriado, 100
Activinas, receptores, 427
Activo, transporte, 53
Acuaporina-1, 685
Acuaporinas, 685
Adaptación, aparato olfatorio, 221
Adaptación rápida, receptores de, 664
Addison, enfermedad, 375
Addisoniana, crisis, 375
Adenilil ciclasa
  cAMP, producción, 61–62
  propiedades reguladoras, 61
Adenohipófisis
  hormona-secreción, celulares, 324–325
  hormonas, 313
    acciones, 314
    hipotálamo, 314
    secreción, control hipotalámico, 314
  secreción de hormonas, 323
    función, 323
    prolactina, 323
Adenosina
  derivados, 11
  trifosfato de, 11–12, 149–150, 377
    célula, función, 12
    ciclo del ácido cítrico, 23
    glucólisis, 23–24
    neurotransmisor, 150
    proceso, formación, 12
    recambio, células musculares, 107
ADH. *Véase* Antidiurética, hormona
Adicción, motivación, 172
Adipocinas, 450
Adquirida, inmunidad, 71, 74
    activación de linfocitos B, T, 71, 73–75
    resumen, 77*f*
Adquirido, nistagmo, 212
Adrenérgicos, receptores, 146–147
    activación, 147
    noradrenalina, adrenalina, 146–147
    subtipos, 146, 357
Adrenérgicos α, receptores, 146–147
Adrenocorticotrópica, hormona
    aldosterona, secreción, producción, 372
    aspectos químicos y metabolismo, 368
    concentraciones plasmáticas, 369
    efecto de la secreción de la aldosterona, 372
    efectos, suprarrenal, 368
    estimulación, 362
    fetos, 418
    función, 368
    insuficiencia, 336
    mecanismo de acción, 361
    respuesta al estrés, 369
    ritmo circadiano, 368–369
    secreción
      estrés, 366
      glucocorticoides, efectos, 365
Adrenomedulina, 357
AE1. *Véase* Aniónico, intercambiador 1
Aerobia, glucólisis, ejercicio, 107
Aerofagia, 502
Afasia fluida, 293
Afasias, 293
Aferente
  arteriola, 673, 674
  nervio, efecto de la PCO_2 en las descargas del, 660*f*
Aferentes, 319
  fibras, conexiones centrales, 230
  fibras vagales, inhiben la descarga inspiratoria, 658
Aferentes y eferentes en la médula espinal, conexiones polisinápticas, 234*f*
2-AG, 151
Aganglionar, megacolon, 505
AGE. *Véase* Glucosilación avanzada, productos finales de
Agenesia ovárica, 397
Ageusia, 225
Agnosia, 291
Agranulocitosis, 149
Agua
  corporal, componente intracelular, 4
  momento de dipolo, 4
  red de puentes de hidrógeno, 4
Agua, consumo
    aspectos psicológicos y sociales, 311
    cambios en la osmolalidad plasmática, EFC volumen, 310*f*
    factores reguladores, 311
Agua, metabolismo
    acciones, glucocorticoides, 365–367
    insuficiencia hipofisaria, 335–336
Aguda
  insuficiencia respiratoria, síndrome, 653
  intoxicación por plaguicidas, 262
Ahogamiento, 666
Aire
  conducción, 206
  valores de PO_2 y PCO_2, 642
  volumen, 629
Albinismo, 325
  localizado, 325–326
Albuminuria, 679
Alcalosis, 6, 647–649, 715
Aldosterona, 364
  deficiencia, 375
  efecto Na,K-ATPasa, actividad de la bomba, 53
  regulación del equilibrio de sal, 374
  secreción, regulación
    ACTH, efectos, 372
    angiotensina II, efectos, 372–373
    electrólitos, efectos, 373–374
    estímulos, 371–372
    renina, efectos, 372–373
    segundos mensajeros, 375*c*
Aldosterona-secreción, mecanismo, 374*f*

Alérgica, enfermedad, acciones de los glucocorticoides, 367
Alerta, respuesta, 273
α, ritmo, 273
    variaciones, 273
Alimentos, ingestión
    control, 486–487
    mecanismos que controlan, 487
Alistamiento de unidades motoras, 234
Alodinia e hiperalgesia, 164–165
ALS, esclerosis lateral amiotrófica, 240
Alta densidad, lipoproteínas de, 29
Alucinógenos, fármacos, 149
Alveolar
  aire, 634–635
    composición, 635, 650*f*
    ejemplo, 634–635
  ecuación de gas, 634
  tensión superficial, participación del agente tensioactivo, 631–632
  ventilación, 633
    efecto de las variaciones, frecuencia respiratoria, 633*f*
  vías respiratoria, 624–625
    parénquima pulmonar, 621
    tejido acinar, 621
Alveolocapilar, membrana, difusión a través de, 635
Alveolos
  células epiteliales
    tipo I, 624
    tipo II. *Véase* Granulosos, neumocitos
  células importantes, adulto, 625*f*
  presión, 628
  vías respiratorias, transición celular, 623*f*
Alzheimer, enfermedad
    anomalías asociadas, 290
    avances terapéuticos, 289
    citopatología, signos, 290*f*
    factores de riesgo, procesos patógenos, 290*f*
Amantadina, 147
Amargo, sabor, 224
Amatoxinas, 263
Ambliopía, 187
AMD. *Véase* Senil, degeneración macular
AME, 371
Amenorrea, 413
Amiloide, proteína precursora, 290
Amilopectina, estructura, 478*f*
Aminoácidos, 16
  absorción, 482
  activación, citoplasma, 19
  catabolismo, 21
  en cuerpo, 19
  esenciales condicionales, 16
  funciones metabólicas, 22
  no esenciales, 16
  nutricional, esenciales, 16
  proteínas, 19
  reserva, 17
    metabólica común, 21
Aminoácidos β, 13
Aminopiridinas, tratamiento para el síndrome de Lambert–Eaton, 130
Amiodarona, 181
Amiotrófica, esclerosis lateral, 240
Amniocentesis, 397
Amoniaco
  formación de urea, 21–22
  sistema de amortiguación, 713
Amortiguador, 6
AMPA, receptores, 139–140
    glia y neuronas, 141
Ampolla, respuestas a la rotación, 211
Anabolismo, 487
Anandamida, 151
Anatómica, reserva, 491
Androgénica, resistencia, 397
Andrógeno-dependientes, 428
Andrógenos, 364–365, 391, 419
  proteína transportadora, 421
Andropausia, 401
Anemia, efectos, 653*f*
Anémica, hipoxia, 649, 652
Aneuploidia, 14
Anfetamina, 147
Angiogénesis
  factor de crecimiento endotelial vascular, 573
  vasculogénesis, 573
Angiotensina, 599
  circulación
    formación y metabolismo, 702*f*
    metabolismo, 704
  enzima convertidora
    inhibidores, 540
    representación esquemática, 703
Angiotensina II
  actividades sobre la corteza suprarrenal, 55
  mecanismo de acción, 361*f*
  órgano subfornical, 310
  secreción de aldosterona, efectos, 372–373
Angiotensina III, 704
Angiotensinógeno. *Véase* Renina, sustrato
Ángulo abierto, glaucoma, 179
Aniónico
  desequilibrio, 648
  intercambiador 1, 645
Anómica, afasia, 293
Anorexígenos, 487
Anorrectal, región, sagital, 506*f*
Anosmia, 221
Anovulatorios, ciclos, 412
Anoxia, 649
ANP, gránulos, 706
ANP. *Véase* Auricular, péptido natriurético
ANS. *Véase* Autónomo, sistema nervioso
Ansiedad, trastornos, 149
Anterógrada, amnesia, 285
Antibióticos, anosmia, avances terapéuticos, 221
Anticoagulación, mecanismos, 567–568
    antitrombina III, 567
    efecto antiagregante, 567
    factor de coagulación, 567*f*
    heparina, 567
    plasmina, 567–568
    plasminógeno, receptores, 568
    sistema fibrinolítico, 567–568
    trombomodulina, 567
Anticoagulantes, 568–569
  derivados cumarínicos, 569
  heparina, 568–569
  quelantes, 569
Anticonceptivos, métodos, 412*c*
Anticonvulsivos, 277
Anticuerpos contra receptores, 64
Antidepresivos, enfermedad de Alzheimer, tratamiento, 289
Antidiurética, hormona, 313, 698
Antidrómica, conducción ortodrómica y, 91–92
Antígeno
  presentación, 75
  prostático específico, 423
  reconocimiento, 75
Antígeno-células presentadoras
  linfocito T αβ, interacción, 76*f*
  proteína MHC peptídica, complejos, 75, 76
  tipos, 75
Antihistamínicos, 160
Antimuscarínico, síndrome, 263
Antipsicóticos
  esquizofrenia, 147
  intoxicación muscarínica, avances terapéuticos, 263
  tioridazina, 181
Antivirales, 47
Antro
  formación, 401
  gastrina, secreción, inhibidor, 469
Aórtico, cuerpo, 660
    sitio, 660
AP-1, 49
APC. *Véase* Antígeno-células presentadoras
Apnea obstructiva del sueño, 276
Apneusia, 658
Apoptosis
  definición, 47
  vías, 47
APP, 290
Aprendidas, respuestas, largo plazo, 285
Aprendizaje
  asociación, 284, 285
  cerebelo, 251, 252
  definición, 283
  no asociativo, 285*f*
  plasticidad sináptica y, 286
Araquidónico, ácido, 30-31
2-Araquidonil glicerol, 151
Arco reflejo
  actividad, 228
  componentes, 228
  reflejos
    monosinápticos, 229
    polisinápticos, 229
ARDS. *Véase* Aguda, insuficiencia respiratoria, síndrome
Arginina vasopresina, 311
Argyll Robertson, pupila, 188
Aromatasa, 417
  enzima, 406
  inhibidores, 302
Arritmias cardiacas, aplicaciones clínicas
    arritmias
      auriculares, 531–532
      ventriculares, 532–533
    conducción auriculoventricular acelerada, 533–534
    consecuencias de las arritmias auriculares, 532
    focos ectópicos de excitación , 530–531
    frecuencia cardiaca normal, 529
    marcapasos anómalos, 529–530
    reentrada, 531
    síndrome del segmento QT largo, 533
    tratamientos de arritmias, 534
Arterial, presión
    arterial, curva, 578*f*
    diastólica, 578
    sistólica, 578

Asa de Henle, 674, 685–686
  operación del, 688*f*
Ascendente
  activación reticular, en tronco encefálico, 272
  vía, sensitiva, 167, 167*f*
Ascitis, 511
Asfixia, 666
Asociación, aprendizaje por, 284, 285
Astereognosia, 291
Astigmatismo, 188
Astrocitos, 83–84
  protoplasmático, 84
Ataxia, 252
Atelectasia, 632
Ateroesclerosis y colesterol, 31
Atetosis, 245
Atípica, depresión, 149
ATP. *Véase* Adenosina, trifosfato de
Atrésicos, folículos, 401
Atropina, 187, 262, 469
Audibilidad humana, curva, 205*f*
Audición
  ondas de sonido, 203–206
  transmisión del sonido, 206
Auditiva, agudeza, 209
Auditivas
  fibras nerviosas, potenciales de acción, 207
  vías, 207–209
Auditivo, procesamiento rápido, teoría, 292
Auerbach, plexo, 473
Aura, 276
Auricular
  fibrilación, 531*f*, 532
  músculo, 539
  péptido natriurético, 707
    efecto de la inmersión, 708
  sístole, 521
  taquicardia, 531
Auriculares, arritmias, 531
Auriculoventricular, nódulo, 521
    bloqueo nodal, 529-530
    retraso nodal, 524
Auriculoventriculares, válvulas, 539
Auscultatorio, método
    manguito, presión, 579
    ruidos de Korotkoff, 579
Ausencia, crisis convulsivas de, 277
Autocrina, comunicación, 54
Autónomas
  neuronas preganglionares, 256
    estimulación descendente, 265–266
  uniones, transmisión química
      acetilcolina, 259
      neurotransmisión colinérgica, 259
      neurotransmisión noradrenérgica, 260, 261, 263
      noradrenalina, 259
      transmisores no adrenérgicos, no colinérgicos,264
Autónomo, impulso nervioso, respuestas de órganos efectores, 264–265
Autónomo, sistema nervioso, 473
    actividad, respuesta a órganos efectores, 260
    características, 256
    disfunción, 264
    divisiones, 255
      parasimpática, 257–259, 257*f*
      simpática, 256–257
    funciones, 255, 264
    neurotransmisión, fármacos que modifican los procesos, 261
    organización periférica, transmisores liberados, 257
    respuestas
      hipotálamo, estimulación, 309–310
      vías, control, 265*f*
    segmento, motor, periférico, 256
    sistema nervioso somatomotor, diferencia entre, 264
Autorreceptor, 136
Autosómica dominante, nefropatía poliquística, 687
AV
  nódulo. *Véase* Auriculoventricular, nódulo
  válvulas. *Véase* Auriculoventriculares, válvulas
AVP, 311
Axiles y proximales, control de músculos
    haz corticobulbar, 239
    haz corticoespinal, 238
    movimiento, 239
Axoaxónica, sinapsis, 121
Axodendríticas, sinapsis, 121
Axonema, 42
Axonémica dineína, 42
Axónica
  regeneración, 94
  velocidad de conducción, 92
Axónico
  muñón, degeneración, 131
  transporte, 86
    microtúbulos, 87
Axosomática, sinapsis, 121
Ayuno. *Véase* Jugo gástrico
Azatioprina, miastenia grave, tratamiento, 129
Azúcar, transporte intestinal, 480-481

B
Bachmann, haz, 521
Baclofeno
  esclerosis lateral amiotrófica, tratamiento, 240
  parálisis cerebral, tratamiento, 236
Bacterianas
  infecciones, acciones de los glucocorticoides, 367
  toxinas efectos cAMP, 62, 62*f*
Baja densidad, lipoproteínas de, 29
Balismo, 245
Barbitúricos, 142
Barométrica, presión, 634
    efectos, 649
Barorreceptores
  actividad nerviosa
    gasto cardiaco, 591
    presión sanguínea sistémica, 590
    simpática, 591
  cayado aórtico, 589, 592*f*
  efectos respiratorios, estimulación, 665
  nervio depresor aórtico, 589
  núcleo del haz solitario, 590
  receptores cardiopulmonares, 589
  seno carotídeo, 589, 592*f*
    nervio del, 589
  ventrolateral caudal del bulbo raquídeo, 590
Barr, cuerpo, 393
Bartina, 687
Bartter, síndrome, 687
Basal
  índice metabólico, 490
  lámina, 38. *Véase también* Celular, membrana
  plasma, hormona del crecimiento, 326
Basales, ganglios
    enfermedad de Parkinson, 245, 247–248
    enfermedades de, 245, 246
    funciones, 245
    organización, 243–244
    principales conexiones, 244
    vías bioquímicas, 245
Bases, 6
  débiles, capacidad amortiguadora, 7
Básico, ritmo eléctrico, 498
    músculo liso gastrointestinal, 499*f*
    potenciales en espiga, 498
Basilar, arteria, 403
Basófilos, 68
Bastón, receptor potencial, 182–183
Bastones
  densidad, a lo largo del meridiano horizontal, 182*f*
  esquema, 182*f*
  pigmento fotosensible, 183
  secuencia de acontecimientos que participan en la fototransducción, 184
BCR-ABL, gen, fusión, 57
BDNF, 94
Becker, distrofia muscular, 100
Benzodiazepinas, 142, 262
BER. *Véase* Básico, ritmo eléctrico
β, aminoácidos, 13
β, lámina, 18–19
β, receptores adrenérgicos, 146–147
Beta, ritmo, 273*f*
Bezold–Jarisch, reflejo, 664
Bifascicular/trifascicular, bloqueo, 530
Biliar
  secreción
    bilis, 464–466
    control neurohumoral, 516
  sistema
    efectos de la colecistectomía, 516
    formación de bilis, 514–516
    funciones de la vesícula biliar, 516
    regulación de la secreción biliar, 516
    visualización de la vesícula biliar, 516–517
Biliares
  ácidos, 465
  cálculos, 517
  canalículos, 510
  pigmentos, glucurónidos, 465, 513
Bilirrubina, 465, 513
  hem, conversión, 513
  moléculas de ácido difosfoglucurónico de uridina, 513
Bilis
  comparación, conductos hepáticos, en seres humanos, 516*c*
  conducto hepático de seres humanos, 512*c*
  producción, 516
  solubilidad del colesterol, 515*f*
Biliverdina, 465
Binocular, visión, 195
Biológica, oxidación, 11
Biorretroalimentación, 288
Blanca, grasa, depósitos, 27
Blancos, ramos comunicantes, 257
Blastocito, 414
BMI. *Véase* Índice de masa corporal
BMR. *Véase* Basal, índice metabólico

BNP. *Véase* Cerebral, péptido natriurético
Bohr
  ecuación, 634
  efecto, 643
Bombesina, 473. *Véase también* Gastrina, péptido liberador
Botulínica, toxina, 123
    ALS, tratamiento, 240
    clono, tratamiento, 233
Botulínica y tetánica, toxinas, 123
Bovina, prepropresofisina, 312
Bowman, cápsula, 673
Bradicardia, 529
Bradicardia-taquicardia, 529
Bradicinesia, 245
Broncopulmonar, displasia, 654
Bronquial, circulación, 627
Brown-Séquard, síndrome, 170
Bucal, temperatura, 317
Bucle/asa de retroalimentación positiva, 88
Bulbar, control
    bulbo raquídeo rostral ventrolateral, 589
    columna gris intermediolateral, 589
    factores que afectan la actividad, RVLM, 591*f*
    factores que afectan la frecuencia cardiaca, 589, 592*f*
    frecuencia cardiaca, nervio vago, 589, 591
    reflejo somatosimpático, 589
    vías básicas, 589, 590
Bulbares, quimiorreceptores, 661
Bulbo raquídeo, haces reticuloespinales, postura, 240

C
C, onda 544
Ca^{2+}
  conducto de, 51
    cardiomiocitos, 117
  exocitosis dependiente de, 48
  fototransducción, 184
  funciones, 54
  gradiente de concentración, 56
  manipulación, células de mamífero, 57*f*
  músculo liso, contracción, 114–115
  segundo mensajero, 56–58
  transporte, contracción muscular, 102–104
  unido con el complejo troponina-tropomiosina, 103*f*
Cadavérica, rigidez, 108
Cadena corta, ácidos grasos de, 485
Caderinas, 42
Calbindina D, proteínas, 380
Calcineurina, 57
Calcio
  antagonistas de conductos de, enfermedad de Raynaud, tratamiento, 264
  ligando, proteínas, 57–58
  metabolismo, 377–378
    adulto, humano, 378*f*
    distribución, 378*c*
    factores humorales, 385
Calcitonina, 377
  acciones, 384–385
  gen de, péptido relacionado con, 151, 264
  mecanismos de homeostasis de calcio, 385
  origen, 384
  secreción y metabolismo, 384
Cálculos aritméticos, regiones cerebrales, 294
Calidad, control de, 46–47
Calmodulina, 57
  estructura, 58*f*
Calmodulina-cinasas, dependientes, 57-58
Calor
  pérdida, 317–318
  producción
    causas, 317
    durante el ejercicio, 317
    excitación emocional, 317
    influencia de mecanismos endocrinos, 317
    músculo, 108
    pérdida de calor, 317, 318
      equilibrio, 316
  receptores, 161
Calorías, 489
Calostro, leche, 417
CAM. *Véase* Celular, moléculas de adhesión
CaMK, 57
cAMP, intracelular, 464
cAMP. *Véase* Cíclico, monofosfato de adenosina
Campos visuales y visión binocular, 195
Canabinoides endógenos, 151–152
  analgesia provocada por estrés, 173
Canales de la membrana celular, alteraciones, 285
Canastilla, células en, 249, 270, 271
Cáncer, aspectos genéticos, 47
Cánceres, hipercalcemia humoral, 384
“Candelero”, células en, 271
Capacidad vital forzada, 629*f*
Capacitación, 422
Capilar, pared
    estructura, 54
    transporte, 54*f*
Capilar, presión, 580
    coeficiente de filtración capilar, 581-582
    fuerzas de Starling, 581
    gradiente de presión
      hidrostática, 581
      osmótica, 581–582
    gradientes de presión, 582
    limitado por el flujo y difusión, intercambio, 582
    líquido intersticial, 581–582
Capilares
  cortes transversales, 572*f*
  esfínteres precapilares, 570–571
  exocitosis, 571
  fenestraciones, 571
  glucocálix endotelial, 571
  metaarteriolas, 570–571*f*
  microcirculación, 570–571*f*
Capsaicina, parches transdérmicos, dolor crónico, tratamiento, 164
Caras, reconocimiento, áreas en el hemisferio cerebral, 294*f*
Carbamino, compuesto, 644
Carbidopa
  avances terapéuticos, para MSA, 256
  enfermedad de Parkinson, tratamiento, 247
Carbohidratos, 491
  degradación, durante el ejercicio, 106–107
  dieta, 22
  estructuras, 22
  fracciones, 484
  participaciones estructurales y funcionales, 22
Carbohidratos, metabolismo
    catecolaminas, 447
    glucocorticoides suprarrenales, 447–448
    hormona
      de crecimiento, 448
      tiroidea, 447
    hormonas/ejercicio, efectos, 447
Carbónica, anhidrasa, 647
    inhibidores de, tratamiento, 179
Carbónico, ácido, 7
Carbónico-bicarbonato, ácido, sistema, 646
Carbono, monoxihemoglobina de. *Véase* Carboxihemoglobina
Carboxihemoglobina, 653
Carboxilo-terminal, tetrapéptido, 468-471
Cardiaca
  excitación, origen y propagación, 521, 524
      consideraciones anatómicas, 521–522
      marcapasos, potenciales de acción, 523–524
      propiedades del músculo cardiaco, 522–523
  frecuencia, 544
  función, con el ejercicio, 550*c*
  insuficiencia, 540
  remodelación, 540
  respuesta, ejercicio supino moderado, 552
Cardiaco
  ciclo. *Véase* Ciclo cardiaco
  marcapasos, 521
  sistema de conducción, 521
  tejido
    despolarización, 531*f*
    velocidad de conducción, 524*c*
  vector, 528
Cardiaco, gasto, 546
    control, 550
    determinación, 546*f*
    factores que controlan, 546–547
    interacciones entre los componentes, 546*f*
    métodos de medición, 545–546
    situaciones, efectos, 546*c*
    varias situaciones, 546
Cardiaco, músculo
    células, histología, 522
    estriaciones, 110
    isoformas, 112
    membrana en reposo, potencial, 110
    metabolismo, 113–114
    micrografía electrónica, 111*f*
    morfología, 110
    potencial de acción, 110–111
    relación
      de tensión con la longitud del, 547
      longitud-tensión, 112, 113*f*
    respuesta contráctil, 111–112
    respuestas eléctricas, 522
    terminaciones nerviosas, 130
Cardiacos, soplos, 545*c*
Cardiovascular, control
    control de presión arterial por retroalimentación, 588, 589*f*
    receptores sensitivos, 588–589
    vasoconstricción, 589
Cardiovasculares, mecanismos reguladores
    actividad nerviosa del barorreceptor
      actividad nerviosa simpática, 591
      gasto cardiaco, 591
      presión sanguínea sistémica, 590
    autorregulación, 587, 595
    barorreceptores
      cayado aórtico, 589, 592*f*
      nervio del seno carotídeo, 589
      nervio depresor aórtico, 589

  núcleo del haz solitario, 590
  reajuste de, 592
  receptores cardiopulmonares, 589
  seno carotídeo, 589, 592
  ventrolateral caudal del bulbo raquídeo, 590
células endoteliales, 596
cininas, 598–599
  calicreínas, 598
  enzima convertidora de angiotensina, 598
  formación, 598*f*
  lisilbradicinina, 598*f*
  receptores para bradicinina, 599
control bulbar
  columna gris intermediolateral, 589
  factores que afectan la actividad de RVLM, 591*f*
  factores que afectan la frecuencia cardiaca, 592
  frecuencia cardiaca, nervio vago, 589, 591
  parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, 589
  reflejo somatosimpático, 589
  vías básicas, 590*f*
control cardiovascular
  receptores sensitivos, 588–589
  retroalimentación, presión sanguínea, 588–589
  vasoconstricción, 589
endotelina-I
  anomalías craneofaciales, 598
  astrocitos y las neuronas, 597
  funciones cardiovasculares, 597
  megacolon, 598
  regulación de la secreción, 597, 598*c*
endotelio, 597
función de los barorreceptores
  hipertensión neurógena, 592
  infusión de fenilefrina, 592, 593*f*
  presión arterial, 592
  volumen sanguíneo, 592
hormonas natriuréticas, 599
inervación de vasos sanguíneos
  fibras noradrenérgicas simpáticas, 587–588
  nervios simpáticos, 587–588
  venas esplácnicas, 588
  venoconstricción, 588
inervación del corazón
  contracción ventricular, 588
  frecuencia cardiaca, 588
  nervios parasimpáticos posganglionares, 588
  nódulo sinoauricular, 588
  receptores adrenérgicos y colinérgicos, 588
  tejido de conducción del corazón, 588
  vagal tónica o tono vagal, 588
maniobra de Valsalva
  bradicardia, 593
  frecuencia cardiaca, 595
  hiperaldosteronismo, 595
  presión intratorácica, 593
  respuesta, estiramiento, 593, 594
  taquicardia, 593
metabolitos vasodilatadores, 595–596
monóxido de carbono, 597
óxido nítrico
  adenosina, 596–597
  agregación plaquetaria, 597
  arginina, 596
      factor de relajación derivado del endotelio, 596
      funciones, 597
      participación fisiológica, 597
      síntesis, 596*f*
    prostaciclina, 596
    quimiorreceptores centrales, 595
    receptores auriculares de estiramiento y cardiopulmonares, 593
    reflejo de quimiorreceptores periféricos
      hemorragia, 594
      ondas de Mayer, 594
      vasoconstricción, 594
    tromboxano A_2, 596
    vasoconstricción localizada, 596
    vasoconstrictores circulantes
      angiotensina, 599
      líquido extracelular, 599
      noradrenalina, 599
      urotensina II, 599
Cardioversor-desfibrilador, 533*f*
Cariotipo, 392
Carnitina, 26
  deficiencia, 28
Carotídeo, cuerpo, 660
    organización, 660
    sitio, 660
CART. *Véase* Cocaína y anfetamina regulado por transcripto
Cascada, efecto, 636
Caspasas, activación, 47
Catabolismo, 488
Catecolaminas, 145-146, 301, 355, 442, 447
  biosíntesis y liberación, 145, 146
  catabolismo, 146
  concentraciones plasmáticas, 355
  efectos, del músculo liso intestinal, 115
  metabolismo, efecto, 357–358
  nivel de noradrenalina en sangre venosa de seres humanos, 356*f*
  receptores adrenérgicos, 146–147
  secreción, 146
    regulación, 358
  vida media, 356
Catecol-*O*-metiltransferasa, inhibidores de (COMT), enfermedad de Parkinson, tratamiento, 247
CatSper, 421
Caudado, núcleo, 243–244
Caudal, bulbo raquídeo ventrolateral, 699
Causalgia, 164
Caveolas, 49
CBG. *Véase* Corticoesteroides, globulina transportadora
CCK. *Véase* Colecistocinina
CCK, receptores, 151
CCK 4. *Véase* Carboxilo-terminal, tetrapéptido
CCK-liberación, péptido, 471
CD4 y CD8, proteínas
    linfocitos T, 76
    relación proteínas, MHC-I, MHC-II, 76
Cebadas, células, 68
Celiaca, enfermedad, 491
Célula, pinzamiento zonal de membrana unido a la, 49
Celular
  ciclo
    definición, 14
    secuencia de eventos, 17
  fosforilación, enzimas, 55
  inmunidad, 70*f*
  moléculas de adhesión, 36
    clasificación, 42
    función, 42
    nomenclatura, 42
  vía de señalización, fosforilación, 55–56
Celular, membrana
    canales de, alteraciones, 285
    caveola, 49
    composición, 36
    enzima, contenido, 38
    permeabilidad, 50
    pinzamiento zonal, 49
    potencial de membrana, 88
    procariota y eucariota, 36
    propiedades de solubilidad, 36
    proteínas incluidas, 36, 37
Celulares, lípidos, tipos, 27
Células
  citoesqueleto, elementos, 40
  especialización, 35
  secreción, 48
Células madre, factores estimulantes, producción, 70
Central
  diabetes insípida, 700
  hernia, 243
  vía auditiva, 207–210
Central, sistema nervioso, 436, 473, 514
    glicina, efectos excitadores, inhibidores, 143
    vía, músculo estriado, 256
Centriolos, 42
Centrosomas, 42
Cepillo, hidrolasas del borde en, 456
Cerebelo
  aprendizaje y, 251, 252
  corte mesosagital, 248
  corteza cerebelosa. *Véase* Cerebelosa, corteza
  daño, 251
  división
    anatómica, 248
    funcional, 250–251
  fibras aferentes, 249
  organización, 249–250
  principales sistemas aferentes, 250*c*
  tronco del encéfalo, 248
Cerebelosa, corteza
    circuitos fundamentales, 250
    ubicación y estructura, tipos neuronales, 249
Cerebelosas
  células granulosas, 249
  enfermedades, 251, 252
Cerebeloso, pedúnculo, 248-249
Cerebral
  corteza, estructura, 270*f*
  dominancia, 291–292
  hemisferio, áreas de reconocimiento de las caras, 294*f*
  metabolismo
    captación y liberación de sustancias, 608–609
    consumo de oxígeno, 609
    fuentes energéticas, 609
    glutamato, amoniaco, eliminación, 609
  parálisis, 236
  péptido natriurético, 707
Cerebral, circulación
    barrera hematoencefálica
      desarrollo, 606

Cerebral, circulación (*cont.*)
    función, 606
    órganos circunventriculares, 605–606
    penetración de sustancias, 604–605
  flujo sanguíneo cerebral y su regulación
    autorregulación, 607
    flujo sanguíneo, cerebro, 608
    función
      de presión intracraneal, 607
      vasomotora, 607–608
    método Kety, 606–607
  inervación
    ganglios del trigémino, 603
    ganglios esfenopalatinos, 603
    neuronas simpáticas posganglionares, 603
    péptido intestinal vasoactivo, 603
  líquido cefalorraquídeo
    formación y absorción, 603–604
    función protectora, 604
    lesiones cefálicas, 604
  metabolismo cerebral
    captación y liberación de sustancias, 608–609
    consumo de oxígeno, 609
    eliminación de glutamato y amoniaco, 609
    fuentes energéticas, 609
  vasos, 601–602
Cerebral y cerebelosa, corteza, sinapsis, 120
Cerebral y memoria, función, vínculo entre, 285
Cerebrales, regiones, cálculos aritméticos, 294
Cerebro
  factor neurotrófico derivado del, 93*c*
  plano temporal izquierdo y derecho, 209f
Cerebro-cerebelo, 251
Cerebrósidos, 26*f*
Cervical, moco, 404
Cetoacidosis, 28
Cetoesteroides, 364
17-Cetoesteroides, 364
Cetónicos, cuerpos
    formación y metabolismo, 27, 28*f*
    problemas de salud, 27
Cetosis, 439
CFF, 194–195
CFTR. *Véase* Quística, fibrosis, regulador de conductancia transmembrana
CGRP. *Véase* Calcitonina, gen de, péptido relacionado con
Chaperones, 20
Cheyne–Stokes, respiración, 243, 667
Chiari–Frommel, síndrome, 417
Choque, 548
  hipovolémico, 548
  obstructivo, 548
  resistencia baja, 548
  tratamiento, 548
Chvostek, signo, 382
Cianometahemoglobina, 653
Cianosis, 644
Cianótica, cardiopatía congénita, 651
Cicatrización, 81
Cíclico
  GMP/cGMP, 62
  monofosfato de adenosina, 379
    activación, 62*f*
    metabolismo, 62*f*
    segundos mensajeros, 60–61
    toxinas bacterianas, efectos, 62
  3′,5′monofosfato de adenosina, 460, 523
  monofosfato de guanosina, 62
Ciclo cardiaco
  divisiones, 541*f*
  eventos, 539
  eventos mecánicos
    cambios en la presión auricular, 544
    contractilidad miocárdica, 547–550
    corazón, consumo de oxígeno, 550–552
    diástole
      al final, 539
      duración, 542
      temprana, 540–541
    ecocardiografía, 545
    factores que modifican el volumen telediastólico, 547
    gasto cardiaco
      control integrado, 550
      factores que controlan, 546–547
      métodos de medición, 545–546
      varias condiciones, 546
    músculo cardiaco, relación de la tensión con la longitud, 547
    pulso arterial, 542–544
    ruidos cardiacos, 544
    sincronización, 541–542
    sístole auricular, 539–540
      duración, 542
    sístole ventricular, 540
    soplos o "murmullos", 544–545
Ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX2), 30
Ciclosporina, miastenia grave, tratamiento, 129
Cierre, volumen de, 634
Ciliar
  enfermedades de origen, 42
  factor neurotrófico, 94
Ciliares, células, cóclea, 202, 202*f*
    estructura, 204
Cilios, 42
Cinc. *Véase* Zinc
Cinesina, 41
Cininas
  bradicinina, receptores, 599
  calicreínas, 598
  enzima convertidora de angiotensina, 598
  factor activo, 598–599
  formación, 598*f*
  lisilbradicinina, 598
Cinocilio, 202
Circadiano, ritmo, 278
    niveles ACTH, 368–369
    trastorno del dormir relacionado con perturbación del, 279
Circulación, aspectos cuantitativos, 466
Circulatorio, sistema
    capilares, 555
    circulación sistémica, 556
    médula ósea
      células madre hematopoyéticas, 556
      leucocitos, 556
      tipo, 556
    vasos sanguíneos, 555
Circulatorios, cambios, durante el ejercicio, 551
Círculo, movimiento en, 531
Circunventriculares, órganos
    angiotensina II, 605
    órgano subcomisural, 605–606
    órganos neurohemáticos, 605-606
    zonas quimiorreceptoras, 605
Cistinuria, 482
Cistometría, 694
Cistometrograma, 694
Citocina, superfamilias de receptor de, 74
Citocinas
  efectos paracrinos locales, 72, 73
  producidas como respuesta sistémica, 80–81
  quimiocinas, 72
  receptores, 72
Citoesqueleto
  filamentos intermedios, 41
  microfilamentos, 40, 41
  microtúbulos, 40
Citoplásmicas, dineínas, 41
Citotóxicos, linfocitos T, 74
Citotrofoblasto, 414
Cítrico, ciclo del ácido, 23
    transaminación y gluconeogénicos, 21
Clatrina, endocitosis mediada por, 48–49
CLD. *Véase* Cloruro-bicarbonato, intercambiador
Clono, 233
Clorhídrico, ácido, 477
Cloro
  conductos, 51
  desplazamiento, transporte de dióxido de carbono, 644–645
  transporte, potencial postsináptico inhibidores, 123
Cloruro, iones
    fuerzas que actúan, 9–10
    neuronas motoras espinales de los mamíferos, 10
    potencial de equilibrio, 9–10
Cloruro-bicarbonato, intercambiador, 466
Clostridios, 123
Clozapina, 246
  esquizofrenia, 147
CML, 57
CNP. *Véase* Péptido natriurético tipo C
CNTF, 95
CO, intoxicación. *Véase* Monóxido de carbono, intoxicación por
CoA. *Véase* Coenzima A
Coagulación, mecanismo, 566–567
    factor activo, 567
    formación de fibrina, 566–567
    inhibidor de la vía del factor hístico, 567
    sistema
      extrínseco, 567
      intrínseco, 566–567
    tromboplastina hística, 567
Cocaína y anfetamina regulado por transcripto, 487
Cociente de extracción, 677
Cóclea
  cámara, 200
  estructura, 200
Cocleares, implantes, 210
Coenzima A, 11*f*
Coenzimas como aceptores de hidrógeno, 11
Colaboradores, linfocitos T, 69
Colapsante, pulso, 543
Colecistectomía, pacientes objeto de, 516
Colecistocinina, 384, 443, 461, 502, 510
  secreción, 471
Colectores, túbulos, 674
Colelitiasis, 517

Cólera, 467
  toxina del, efecto, cAMP, 62, 62*f*
Colesterol, 360
  biosíntesis, 30
  desmolasa, 360
  enfermedad cardiovascular, 31
  esterasa, 483
  interacción con las caveolas, 49
  solubilidad, en bilis, 515
Colinérgica, neurotransmisión, 259
Colinérgicas
  células nerviosas, 473
  interneuronas, inhibidor, impulsos dopaminérgicos, descarga excitadora, 248
  neuronas, 497
Colinérgico, receptor, 145
Colinérgicos
  agonistas, tratamiento de glaucoma, 179
  receptores, fenómenos bioquímicos, 143*f*
Colinesterasa, inhibidores, 262
Colipasa, 483
Coloide, 340
Colon, 504
  absorción electrógena de sodio, 467
  defecación, 506–507
  humanos, 504
  motilidad, 504–505
  secreción de cloruro, 467*f*
  tiempo de tránsito, 505–506
Colonias, factores estimulantes de, 70
Colores, 193
Comedones, 408
"Comer células", 48
Compensadora, pausa, 532
Complejo principal de histocompatibilidad (MHC), 491
  genes, 75
Complemento, sistema de, 72–73
Concentración, gradiente de, 7
Conciencia, tronco encefálico y neuronas hipotalámicas, influencia, 279*f*, 280
Condicionado, reflejo
    biorretroalimentación, 288
    definición, 287
Conducción, 318
  afasia de, 293
Conductiva, sordera, 209
Conductopatías, 51, 53
Conductor de volumen, 524
Conexinas, 43–44
  enfermedades, 45
  mutaciones, 45
Conexonas, 43
Congénita
  anosmia, 221
  hiperplasia suprarrenal, 361–362
    lipoide, 362
  lipodistrofia, 450
  miastenia, 105
  5α reductasa, deficiencia, 426
Congénito
  hipotiroidismo, 346*c*
  nistagmo, 212
Congestiva, insuficiencia cardiaca, tratamiento, 540
Conjuntiva, 177
Conjuntivo, tejido, 627
Cono
  fotorreceptores, componentes, 180
  pigmentos, 184
  receptor potencial, 182–183
Conos
  densidad, largo del meridiano, 182*f*
  esquema, 182
  secuencia de acontecimientos que participan en la fototransducción, 184
Consensual, reflejo, 188
Constitutiva, vía, 48
Contracción del músculo liso
  cadena ligera de la miosina dependiente de calmodulina, 115*f*
  mediadores químicos, efectos, 115
  papel en Ca^{2+}, 114–115
  secuencia de fenómenos, 115*f*
Contracción muscular
  base molecular, 102–103
  fibra, tipos de, 106
  flujo de información que conduce a la, 104*f*
  fuente de energía
    carbohidratos y lípidos, 106, 107
    fosforilcreatina, 106
    mecanismo de deuda de oxígeno, 107–108
  longitud muscular, tensión muscular y velocidad, 105
  producción de calor, 108
  suma, 104, 105
  tipos, 103–104
Contracorriente
  intercambiadores de, 687
  multiplicadores de, 687
Contráctil, mecanismo, del músculo estriado, 97
Contractura, 103
Control en compuerta, modulación de la transmisión del dolor, 170
Controlados, conductos de calcio, 57
Convergencia-proyección, teoría, 166
Convulsiones
  actividad EEG durante, 277, 278
  generalizadas, 277
  mutaciones genéticas, 277
  parcial o generalizada, 276
  tipos, 276–277
  tratamiento, 277, 278
Corazón
  actividad eléctrica, 539
    propagación normal, 525*f*
  ley de Starling, 547
  sistema de conducción, 522
Corazón, inervación
    contracción ventricular, 588
    descarga vagal, 588
    gasto cardiaco, 588-590
    nervios parasimpáticos posganglionares, 588
    nódulo sinoauricular, 588
    receptores adrenérgicos y colinérgicos, 588
    tejido de conducción del corazón, 588
Corea, 245
Córnea, 177
Coroides, 177
Coronaria, circulación
    consideraciones anatómicas
      arterias coronarias y sus ramas, 610*f*
      raíz de la aorta, 610
      vasos arterioluminales, 610
      vasos arteriosinusoidales, 610
      venas de Tebesio, 610
    diagrama, 610*f*
    factores químicos, 612
    gradientes de presión
      angiografía coronaria, 611
      flujo coronario ventricular, 611
      flujo sanguíneo en arterias coronarias derecha e izquierda, 611
      miocardio ventricular, 611
      radionúclidos, 611
      sístole y diástole, 611, 611*f*
    variaciones en el flujo coronario, 611–612
Coronario, quimiorreflejo, 664
Corporal
  índice de masa, 488
  temperatura
    fiebre, 319–320
    mecanismo regulador, 318–319
      umbral central, temperaturas, 319
    normal, 317
    producción de calor y pérdida de calor, 317–318
Corporales, líquidos
    capacidad amortiguadora, 6
    compartimientos inapropiados, 3–4
    organización, 5
Corriente local, flujo, en un axón, 91*f*
Corteza, fenómenos eléctricos, 271
Corteza motora. *Véase también* Primaria, corteza motora
  axones de las neuronas, 238
  movimiento voluntario
    corteza
      motora primaria, 236–238
      parietal posterior, 238
      premotora, 238
    plasticidad, 238
    zona motora suplementaria, 238
Cortical
  hueso, 385
  organización, 270–271
  plasticidad, 169–170
Corticales
  nefronas, 674
  neuronas, respuestas eléctricas del axón y dendritas, 272*f*
Corticobulbar, haz, 239
    función en el movimiento, 239
    orígenes, 239
Corticoespinal, haz
    función en el movimiento, 239
    lateral y ventral, 238
    orígenes, 239
Corticoesteroides
  anosmia, tratamiento, 221
  cortisol o, potencias relativas, 361*c*
  globulina transportadora, 362
  MS, tratamiento, 86
  MSA, tratamiento, 256
  síndrome Brown-Séquard, tratamiento, 170
Corticoestriada, vía, 244
Corticosuprarrenal, secreción, 353–354
Corticotropas, 324*c*
Corticotropina, hormona liberadora, 314, 487
Cortisol
  interrelaciones, libre y unido, 363*f*
  metabolismo hepático, 363–364
  proteína transportadora y, equilibrio entre, 362
  vida media, 362
Corto plazo, memoria a, 285
"Cortocircuito" en la conductancia, 27
Cotransportador, 480

Cowper, glándulas, 422
CP, 236
CPAP, 276
Creatina, fosforilcreatina y creatinina en el músculo, ciclo, 107
Crecimiento
  fisiología, 331–332
    efectos hormonales, 332
    función de la nutrición, 331
    niños y niñas, 331*f*
    normal y anormal, 333
    recién nacidos, 332
  periodos, 331, 332
Crecimiento, factor de
    alteran la actividad genética, 63*f*
    receptores, 63
    tipo, 62–63
Crecimiento, hormona del
    acciones directas e indirectas, 329
    biosíntesis y propiedades químicas, 326
    carbohidratos, efectos en el metabolismo, 327
    concentraciones plasmáticas, 326
    efecto en proteínas, 327
    efectos en el crecimiento, 326
    especificidad de especie, 326
    fisiología del crecimiento, 331–332
    grasa, efecto en el metabolismo, 327
    homeostasis, electrólitos, 327
    insensibilidad, 334
    metabolismo, 326
    receptor, 326
    secreción
      control de retroalimentación, 330*f*
      control hipotalámico y periférico, 330–331
      estímulos que afectan, 330–331
      variaciones diurnas, 330
    somatomedinas, interacción entre, 327–329
    unión, 326
Cresta ampollar, 201
CRH, neurona, secreta, 315*f*
CRH. *Véase* Corticotropina, hormona liberadora
Criptas, estructura, 457
Criptorquidia, 428
Crisis convulsiva generalizada, 277
Crítica, concentración micelar, 465
Crohn, enfermedad, 74, 80
Cromatina, 44
Cromatopsia, mecanismos retinianos, 193–194
Cromosomas
  cariotipo, 393*f*
  composición, 44
  estructura, 44
  sexuales, 392
    cromatina sexual, 392–393
    cromosomas humanos, 392
Cromosómicas, anomalías, 396, 397
Crónica, leucemia mieloide, 57
Crónico, dolor, 164
Crónicos, trastornos del sueño, 279
Cronotrópica, acción, 546
CS, 287
Cuantificación de fenómenos respiratorios, 628–629
  volúmenes y capacidades pulmonares, 629
Cuaternaria, estructura, 18-19
Cubiertas y transporte de vesículas, 49
Cuerpo
  albicans, 401
  hemorrágico, 401
  lúteo, 401
Cushing, síndrome, 366–367
Cutánea, circulación
    hiperemia reactiva, 613
    reacción blanca, 613
    respuesta triple
      dilatación arteriolar, 613
      edema local, 613
      efecto fisiológico, 613
      reacción roja, 613
      reflejo axónico, 613, 613*f*
    respuestas generalizadas, 613–614
Cutáneos, mecanorreceptores
    generación de impulsos, 161
    nervios sensitivos, 158
    tipos, 158
CV. *Véase* Cierre, volumen de
CVLM. *Véase* Caudal, bulbo raquídeo ventrolateral

D
Da, 4
DAG, segundo mensajero, 60–61
Dalton, 4
Daltonismo, 193
Dantroleno, CP, tratamiento, 236
DBS. *Véase* Profunda, estimulación cerebral
Débil, ácido, capacidad amortiguadora, 7
Declarativa, memoria, 285
Defensinas, 68
Degeneración macular senil, 180, 181
Degustación. *Véase* Gusto
Dehidroepiandrosterona, 398, 424*f*
  sulfato, 415
    cambios, 364
Dendritas, función, 125–126
Densidad intermedia, lipoproteínas de, 29
Dent, enfermedad, 683
Dentados, pacientes, 500
Depresión, 149
  intrínseca, 549*f*
Depresivo mayor, trastorno, 149
Descarga masiva en situaciones de estrés, 265
Descerebración
  mesocolicular, 241, 242
  rigidez, 241
Descompensada
  acidosis metabólica, 647
  alcalosis metabólica, 648
Descorticación, 243
Desensibilización, 55, 137
Desequilibrio, 252
Deshidratación, 702
Desincronización, 273
Desintoxicación, reacciones, 512
Desipramina, cataplexia, tratamiento, 276
Desmielinizantes, enfermedades, 86
Desmina
  miopatías, 100
  músculo estriado, 100
Desmosomas, características, 43
Desnervación
  hipersensibilidad por, 130–131
  supersensibilidad, 130–131
Desoxicólico, ácido, 465
Desoxicorticoesterona, 359
Desoxihemoglobina, curvas de titulación comparativa, 646
Desoxirribonucleico, ácido
    constituido por, 14-16
    estructura helicoidal doble, 14
    unidad fundamental, 14
Despolarización
  axones mielinizados, 91
  células ciliares, 202-203
  proceso, 539
Desyodación, fluctuaciones, 344–345
Detrusor, músculo, 694
Dextrinas α-límite, 478
DHEA, secreción de dehidroepiandrosterona, 362
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona
DHEAS. *Véase* Dehidroepiandrosterona, sulfato
DHPR, 103
DHT. *Véase* Dihidrotestosterona
Diabetes insípida, 700
Diabetes mellitus, 431, 437, 449
  juvenil, 449
  metabolismo de las grasas, 439
  tipo 2, 449–450
  tipos, 449
Diabética
  nefropatía, 449
  neuropatía, 449
  retinopatía, 449
Diacilglicerol, segundo mensajero, 53
Diafragma, partes, 626
Diapédesis, 68
Diasquisis, 284
Diástole
  al final, 539
  duración, 542
Diastólica
  disfunción, 547, 549
    efecto, 549*f*
  presión, 539
Diazepam en tratamiento para CP, 236
Dicrómatas, 193, 194
Dicrótica, muesca, 542
Dieta, lípidos de, proceso por lipasas pancreáticas, 29
Dietilamida del ácido lisérgico, 149
Difusa, respuesta secundaria, 271
Difusión
  definición, 7
  no ionizante, 8
  a través de la membrana alveolocapilar, 635
Difuso, daño axónico, 284
Digestión, 478–479
  proteínas, 481–482
Digestivas, enzimas, 477
Digestivo, sistema, 477
Digestivo, tubo, 466, 472, 507
    consideraciones estructurales, 455–456
    función, 455
    organización de la pared intestinal, 456
    partes, 455
    recambio, agua, 466*c*
    regulación, 468
    segmento, 498
Digitálicos, empleo, 524
Dihidropiridina, receptores, 103
Dihidrotestosterona, 425
  esquema, 426
Dihidroxicolecalciferol, 379–381
  aspectos químicos, 379–380
  mecanismo de acción, 380
  regulación de la síntesis, 380–381
1,25-Dihidroxicolecalciferol, 377, 380
25-Dihidroxicolecalciferol, 379

Dilución, segmento de, 685
Dilución de indicador, método por, 545
Dimerizado, receptor de hormona del crecimiento (GHR), vías señalizadoras activadas, 327
Dineínas, 41
Dióxido de carbono, transporte, 644–647
    amortiguación en la sangre, 645–647
    curvas
      de disociación, 645*f*
      de respuesta, 663
    desplazamiento de cloro, 644–645
    equilibrio acidobásico, 645
    sangre
      destino molecular, 644
      distribución espacial, 645
    transporte de gas, 645
Directa, vía oxidativa, 22
Discinética, CP, 236
Disdiadococinesia, 252
Dislexia, 292
Dismenorrea, 413
Dismetría, 252
Disnea, 649
Disosmia, 221
Dispositivos intrauterinos, 412
Distal
  muñón, 94
  músculo, control, 240
      haz corticobulbar, 239
      haz corticoespinal, 238
      movimiento, 239
  túbulo contorneado, 674
Distensibilidad, proceso, 629-630
Distimia, 149
Distrofina-glucoproteína, complejo, 101
Diuréticos, mecanismos de acción, 692
Divalente, transportador 1 de metal, 485
DMT, 149
DMT1. *Véase* Divalente, transportador 1 de metal
DNA. *Véase* Desoxirribonucleico, ácido
Dolor
  clasificación, 164
  crónico, 164
  definición, 163
  hiperalgesia y alodinia, 164–165
  modulación de la transmisión
    analgesia provocada por estrés, 173
    funciones, tronco del encéfalo, 172, 173
    procesamiento de la información en el asta dorsal, 170–172
  profundo y visceral, 165–166
  rápido, causas, 159
  referido, 166
  sensación o, 163
Donnan, efecto, 9
    distribución de iones, 9
Dopamina, 147, 148
  función, 358
  metabolismo, 147
  recaptación, 147
  receptores, categorías, 148
Dopaminérgicas, neuronas, 147
Dorsal, cordón, vía, 167–169
Dos puntos, prueba de discriminación, 162
Down, síndrome de, 397
2,3-DPG, 643
  efectos en la sangre fetal y almacenada, 644
DTR, 229
Duchenne, distrofia muscular, 100
Dulce, gusto, 223–224

E
Ebner, glándulas, lipasa lingual, secreción, 483
ECF. *Véase* Extracelular, líquido
ECG. *Véase* Electrocardiograma
ECL, células. *Véase* Enterocromafines, células
Ecocardiografía, 545
ECoG, 271
Ecografía, 516
Ectópico, foco, 530
Edema
  causas, 3–4
  tratamiento, 4
EDRF, 116
EEG. *Véase* Electroencefalograma
Efectivo, flujo plasmático renal, 677
Eferente, arteriola, 673
Eicosanoides
  leucotrienos y lipoxinas, 31, 32
  prostaglandinas, 30–31
Einthoven, triángulo, 524
Ejercicio, efectos, 666–669
    cambios
      en tejidos, 668–669
      en ventilación, 666–668
    representación diagramática, 668
    tolerancia y fatiga, 669
EJP, 130
Eléctrica
  equivalencia, 4
  sinapsis, comunicación de una célula a otra, 119
  transmisión, uniones sinápticas, 123
Eléctricas, respuestas, células ciliares, cóclea, 202–203
Electroacupuntura, 172
Electrocardiografía
  infarto al miocardio, 534–537
  sangre, composición iónica, 537
Electrocardiograma, 539
  bipolar, extremidades, 528
  bloqueo cardiaco, 530
  corazón, propagación normal de la actividad eléctrica, 525*f*
  derivaciones
    bipolares, 526
    unipolares (v), 526
  ECG normal, 526–528
  electrodo activo o explorador, 524
  electrograma del haz de His, 528–529
  intervalos, 526*c*
  líquidos corporales, 524
  normal, 526–528
  ondas de, 526
  vector cardiaco, 528
  vigilancia, 529
Electrocorticograma, 271
Electroencefalograma
  piel cabelluda, registro, 272
  ritmos α y β, 273
  usos clínicos, 275
Electrógena, bomba, 10
Electrólitos
  definición, 4
  efectos, secreción de aldosterona, 373–374
  organización, 5*f*
  seres humanos normales, 371*c*
  sujetos con enfermedades corticosuprarrenales, 371*c*
Electrólitos, homeostasis, hormona de crecimiento, 327
Electromiografía, extensor y flexor largo del pulgar, 109*f*
Electroneutral
  absorción de cloruro de sodio, 466-467
  mecanismo, 466
Electrotónicos, potenciales
    cambios en la excitabilidad, 90–91
    hiperpolarizantes, potencial, cambios, 90
    respuesta local, 90–91
Embarazo
  cambios endocrinos, 414
  fertilización e implantación, 413–414
  gonadotropina coriónica humana, 414
  hormonas placentarias, 415
  infertilidad, 414
  injerto fetal, 414
  parto, 415–416
  somatotropina coriónica humana, 415
  unidad fetoplacentaria, 415
Embden–Meyerhof, vía, 22
Eminencia media, 308-309
Enanismo, 334
Encefálico, tronco
    neuronas respiratorias, 659
    quimiorreceptores, 661
    sistema de activación reticular ascendente, 272*f*
    vías, en el movimiento involuntario
        externas, 240–241
        internas, 239–240
Endocardiacas, lesiones, 537
Endocitosis, 48–49
  fagocitosis, 48
  mediada por clatrina, 48–49
  pinocitosis, 48
  tipos, 48
Endocondral, formación de hueso, 385
Endocrina
  célula, 473
  comunicación, 54
  glándula, cambios, 335
  regulación, 468
Endocrino, sistema, 303
Endocrinos
  trastornos, 304
  tumores, 305
Endógenos
  canabinoides, 151–152
    analgesia provocada por el estrés, 173
  pirógenos, 319
Endometrio, arterias espirales, 403
Endopeptidasas, 481
Endoplásmico, retículo, síntesis de proteínas, 20, 20*f*
Endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada, 516-517
Endotelina 1
  anomalías craneofaciales, 598
  astrocitos, neuronas, 597
  funciones cardiovasculares, 597
  megacolon, 598
  regulación de la secreción, 597, 598*c*
Endotelio, factor de relajación derivado, 116*f*
Energético
  equilibrio, 490

Energético (*cont.*)
  metabolismo, 487–490
    caloría, 489
    cociente respiratorio, 489
    equilibrio energético, 490
    índice metabólico, 488
      factores que afectan, 489–490
Energía
  producción
    oxidación biológica, 11–12
    reacciones de, válvulas de flujo unidireccional, 24*f*
    transferencia de energía, 10–11
    vía Embden–Meyerhof, 23–24
  transferencia, 10–11
Enfermedades que causan hipoxemia, 651–652
  derivaciones venoarteriales, 651
  desequilibrio entre ventilación y perfusión, 651–652
Enmascaramiento, 205
Enoftalmos, 263
Ensamblaje, proteína 1, 49
Entérico, sistema nervioso, 266, 468, 473
    inervación extrínseca, 473
Enterocinasa, 481
Enterocromafines, células, 459
Enteroendocrinas, células, 468
Enterohepática, circulación, 464-465, 513
Enzima glucuronil transferasa (UDP-glucuronosil transferasa), 513
Enzimas
  aromatasa, 406
  lisosoma, 39
  membrana celular, 38
Epicrítico, dolor, 159
Epidídimo, 419
Epidural, anestesia, 169
Epifisiaria, lámina, 387*f*
Epífisis, 385
Epilepsia, 276
  mutaciones genéticas, 277
Episódica, memoria, 284
Epiteliales, conductos de sodio, 51, 223, 466
Epitelio, transporte a través, 53–54
EPOC, estrategias terapéuticas, 619
EPSP. *Véase* Excitadores, potenciales postsinápticos
Equilibrio, potencial de
    iones de cloro, 9–10
    iones de potasio, 10
Equivalentes, 4
ERCP. *Véase* Endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada
Erección, 422
Eritrocitos
  características, 557, 559
  fibrillas de fibrina, 559*f*
  formación y destrucción, 559*f*
Eritropoyesis, 709
  células madre hematopoyéticas, 556
  leucocitos, 556
Eritropoyetina, 709
  estructura y función, 709
  orígenes, 709
  regulación de la secreción, 709
Erosión ósea, 384
ERPF. *Véase* Efectivo, flujo plasmático renal
ER-positivo, tumores, 302
ERV. *Véase* Espiración, volumen de reserva
Escape, fenómeno, 372, 691
Esclerosis múltiple, 86
Esclerótica, 177
Esenciales, ácidos grasos, 30
Esférico, folículo, 339
Esfínter
  extrínseco, 501*f*
  de Oddi, 510
  uretral externo, 694
Esfínteres, 455
Esófago, 501
  trastornos motores, 501
Esofagogástrica, unión, 501*f*
Espacial, sumación, 125
Espacio muerto, 633–634
Espástica
  parálisis cerebral, 236
  vejiga neurógena, 695
Específica
  acción dinámica, 489
  composición iónica, 708–709
Espermatogénesis, 419, 422
Espermatogenia, 420
Espermatozoide humano, 421*f*
Espermatozoides, eyaculación, 422
Espinal
  médula
    estimulación, 169
    lesión, 235
    transección, 235
  neurona motora, 109
    inhibición por retroalimentación negativa, 127
Espinocerebelo, 250
Espinosas, células estrelladas, 271
Espiración, 627–628
  volumen de reserva, 629
Espiratorios, músculos, 626
Esplácnica, circulación. *Véase también* Gastrointestinal, circulación
    esquema, 474
Esquizofrenia, 147
Estándar, derivaciones, de extremidades, 524, 526
Estenosis, 544
Estereocilios, 202
Estereognosia, 162
Esteroides, 359
  biosíntesis, 360–361
    deficiencias de enzimas, consecuencias, 361–362
    precursor, 360
    vías intracelulares, 356*f*
  hormonas, tiroides y, diferencias, 300
  proteínas de unión a, 302
Esteroidógena, proteína reguladora aguda
    funciones, 300
    regulación de la biosíntesis de esteroides, 301
Esteroidógenas, estructuras de células, 356
Esteroles, 26
Estímulo condicionado, 287
Estómago, 502–504
  anatomía, 459*f*
  efecto, 502
  intestino delgado, motilidad intestinal, 504
  secreción de ácido, células, 469
  secreciones glandulares, 458
  vaciamiento gástrico, motilidad, 502
    regulación, 502
  vómito, 502–504
Estornudo, 664
Estrabismo, 187
Estrato funcional, 403
Estrelladas, células, 249
Estreñimiento, 505
Estrés
  analgesia provocada por, 173
  glucocorticoides, efectos, 366
Estriaciones
  músculo cardiaco, 110
  músculo estriado
    filamentos delgados, 99–100
    se identifican con letras, 98–99
Estriado, músculo
    actina y miosina, 99
    características eléctricas, 101, 102
    contracción. *Véase* Contracción muscular
    desnervación, 108*f*
    distribución y flujos iónicos, 102
    eficiencia mecánica, 108
    estriaciones, 98–100
    fibras musculares, 97
    fuerza, 110
    longitud, tensión, relación entre, 105
    mamífero, 98*f*
    mecánica corporal, 110
    mecanismo contráctil, 97
    oído medio, 200
    proteínas, 100
    relajación, 264–265
    unidad motora, 108, 109
Estro, ciclo, 406
Estrógenos, 365, 385, 391, 417
  biosíntesis y metabolismo, 406
  receptores, 302
Estrona, 406
Estructurales, lípidos, 27
Etiocolanolona, 364
Etosuximida, 277
Eucariota, gen, estructura básica, 14, 16*f*
Eunuco, 428
Evocados. potenciales corticales, 271
Excitación-contracción, acoplamiento, 103
    en músculo liso, 114
Excitadores
  potenciales postsinápticos, 122, 123, 161, 259
    y potenciales postsinápticos inhibidores, esquema, 262
  potenciales de unión, 130
Excitadores e inhibidores, aminoácidos
    acetilcolina, 144
      receptores de, 144–145
    GABA, 142–143
    glicina, 143
    glutamato, 138–142
    receptores colinérgicos, 145
Excitotoxinas, 140
Exocitosis, 48
Exopeptidasas, páncreas, carboxipeptidasas, 482
Explícita, memoria, áreas que intervienen en la codificación, 288*f*
Expulsión, fracción de, 540
Expulsión ventricular izquierda, tiempo de, 542
Externas, células ciliares, 207
    funciones, 207
Externo
  esfínter uretral, 694
  oído
    estructura, 200*f*
    función, 199

Externos, músculos intercostales, 626
Exteroceptores, 217
Extracelular, líquido, 5, 599
    características, 3
    clasificación, 3
    composición iónica, 697
    conservación del volumen, 700–702
    efecto, 714
    tonicidad, 697
        mecanismo, 698
    volumen, 548
Extrahepáticos, conductos biliares, 510
Extranucleares, receptores, 303
Extrañeza, familiaridad, 289
Extrasístole, potenciación posterior a, 547
Extrínseca, inervación, 468
Extrínseco, esfínter, 501*f*
Eyaculadores, conductos, 419

F
Fabulación, 288
Facilitada, difusión, 50
FADH_2, generación, ciclo del ácido cítrico, 23*f*
Fagocítica, función, trastornos, 71
Fagocitosis, 48
Familiaridad, 289
Fantasma, extremidad, dolor, 169
Faringe, movimiento del alimento, 500*f*
Fásicas, andanadas, 312
Fatiga, 669
Femenino, aparato reproductor, 391
    anatomía funcional, 402*f*
    anomalías de la función ovárica, trastornos menstruales, 412–413
    ciclo menstrual
        cambios cíclicos
            cuello uterino, 404
            glándulas mamarias, 404
        cambios durante el coito, 404–405
        ciclo
            del estro, 406
            ovárico, 401–402
            uterino, 402–404
            vaginal, 404
        ciclos anovulatorios, 404
        indicadores de ovulación, 405–406
        menstruación normal, 404
    diferenciación embrionaria, 394
    diferenciación sexual aberrante
        anomalías cromosómicas, 396
        anomalías hormonales, 396–398
    embarazo
        cambios endocrinos, 414
        fertilización e implantación, 413–414
        gonadotropina coriónica humana, 414
        hormonas placentarias, 415
        infertilidad, 414
        injerto fetal, 414
        parto, 415–416
        somatotropina coriónica humana, 415
        unidad fetoplacentaria, 415
    embriología del aparato reproductor humano
        desarrollo
            cerebro, 395–396
            gónadas, 393
        embriología de los genitales, 393–395
    gametogénesis, 391
    hormonas ováricas
        acciones, 409
        aspectos químicos, biosíntesis, 406–407
        características sexuales secundarias femeninas, 408
        efectos sobre
            genitales femeninos, 407
            glándulas mamarias, 408
            órganos endocrinos, 407–408
            sistema nervioso central, 408
        estrógenos sintéticos y ambientales, 408–409
        mecanismo de acción, 408, 410
        progesterona, 409
        relaxina, 410
        secreción, 407, 409
    hormonas sexuales, 391
    hormonas y cáncer, 417
    lactancia, 416–417
        ciclos menstruales, efecto, 417
        crecimiento mamario, 416
        ginecomastia, 417
        inicio, 416–417
        secreción y excreción de leche, 416
    precoz/pubertad tardía
        menopausia, 400–401
        precocidad sexual, 399–400
        pubertad tardía o ausente, 400
    pubertad, 398
        regulación del inicio, 398–399
    regulación de la función ovárica, 410–412
        anticoncepción, 412
        componentes hipotalámicos, 410–411
        efectos de la retroalimentación, 411
        ovulación refleja, 412
        regulación del ciclo, 411–412
    sexo cromosómico
        cromatina sexual, 392–393
        cromosomas
            humanos, 392
            sexuales, 392
Femenino, seudohermafroditismo, 396
Fenilcetonuria, 146
Fenilefrina, 263
Fenitoína/difenilhidantoína, 277
Fenobarbital, 142-143
Feocromocitomas, 358
Ferroportina, 486*f*
Ferroportina 1, 485
Fertilización, 413
    in vitro, 414
    mamíferos, 413
Fetal
    circulación, 614–616
    desarrollo, linfocitos, 69
    respiración, 615
Feto, corteza suprarrenal, 354, 415
FGFR3, 334
Fibroblastos, receptor 3 del factor de crecimiento de, 334
Fick
    método directo, 545
    principio, 545
Fiebre
    animales homeotérmicos, 319
    generada por citocinas, 320
    patogenia, 319–320
Filancia, 404
Filtración, 54
    fracción, 680
Final, vía común, 228
Fisicoquímicos, trastornos, 87
Fisiológico, temblor, 231
Fisostigmina, intoxicación muscarínica, tratamiento, 263
Flato, 502
Flavoproteína–citocromo, sistema, 11
Flexoras, respuestas, 234
Florizina, 683
Flujo sanguíneo cerebral, regulación
        autorregulación, 607
        flujo sanguíneo cerebral
            actividad cerebral, 608
            hemisferio, 608
            imagen por resonancia magnética, 608
            sustancia gris, 608
            tomografía por emisión de positrones, 608
        función de la presión intracraneal, 607
        método Kety
            factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral, 607*f*
            principio de Fick, 606–607
Fluoruro, estimulación de osteoclastos, 388
Fluoxetina, MSA, tratamiento, 256
Focal, punto, 186
Foliculoestimulante, hormona
        acciones, 333
        receptores, 333
        secreción, 421
        vida media, 332
Foliculoestrelladas, células, 324
Fondo de ojo, 180
    primate normal, 181
Forzada, capacidad vital, 629*f*
Fosfatidilcolina, 463, 514
Fosfatidilinositol, metabolismo en membranas celulares, 61
Fosfodiesterasa, 116
Fosfolípidos, 26
    bicapa, organización, 37
Fosforilación celular, enzimas, 55
Fosforilcreatina, 106
Fósforo
    metabolismo, 379
    resonancia magnética con, 714
Fotorreceptor, mecanismo, 182
Fotorreceptores, 157
    bases iónicas de los potenciales de, 183
    conos y bastones, 180, 181
    receptores potenciales, 182
    sucesión de fenómenos, 184
Fototerapia, 279
Fototransducción de bastones y conos, secuencia de acontecimientos, 184
FP. *Véase* Ferroportina
Fraccionamiento y oclusión, 234
Franja supresora, 243
Frank–Starling, ley, 547
        efecto de la contractilidad miocárdica, 549*f*
Friedreich, ataxia, 252
Frío, receptores al, 161
Frontal, lóbulo, lesiones, 294
Fructosa
    estructura, 22*f*
    metabolismo, 25, 26
Fructosa 6-fosfato, 26
FSH. *Véase* Foliculoestimulante, hormona
    receptor, mutaciones, 332–333
    secreción. *Véase* Foliculoestimulante, hormona, secreción

Fuerza-duración, curva, 89
Fuerzas que actúan sobre los iones, 9–10
Funduplicatura, 501
Fungiformes, papilas, 222
Fusión crítica, frecuencia, 194–195
FVC. *Véase* Forzada, capacidad vital

G

G, proteínas
    anomalías por mutaciones con pérdida o ganancia, 64, 65*f*
    clasificación, 58
    heterotriméricas, 58–59
    pérdida o ganancia de la función, mutación, 64
    regulación, 58
    transducina, 184
GABA, 142–143
  esquema, 142*f*
  receptores
    bajo nivel de estimulación, SNC, 142
    propiedades farmacológicas, 142–143
    subtipos, 142
Gabapentina, 277
  dolor crónico, 164
gACE. *Véase* Germinativa, enzima convertidora de angiotensina
Galactorrea, 417
Galactosa
  absorción deficiente, 480
  estructura, 22*f*
  metabolismo, 25
  transporte, 480
Galactosemia, 26
Gametogénesis, 391, 419
  antígeno prostático específico, 423
  barrera hematotesticular, 419–420
  efecto de la temperatura, 422
  erección, 422–423
  espermatogonia, 420–421
  espermatozoides, 421–422
  eyaculación, 423
  semen, 422
Gamma, circuito, 243
γ-Neuronas motoras, 229, 230
  control de la descarga, 232
  efectos de la descarga, 232
  estimulación, 232
  nivel tónico de actividad, 229, 230
Ganciclovir, 47
GAP, uniones
    propagación, actividad eléctrica, 43
    que vinculan al citoplasma, 44*f*
Gas, transporte, 645
Gases, propiedades, 634*c*
Gases en los pulmones, intercambio, 634–635
Gasto alto, insuficiencia, 540
Gástrica
  acidez, 459
  célula parietal, 459
  derivación, consecuencias, 503
  glándula, estructura, 459*f*
  secreción, 457, 459, 460
    estímulos principales, 458
    fase cefálica, 459
    origen y regulación, 457–461
Gástrico
  ácido
    regulación, 460*f*
    secreción, 469
  jugo, 459*c*
  péptido inhibidor, 443
Gastrina, 469, 472
  estímulos que afectan la secreción, 471*c*
  liberador de, 460
  péptido liberador, 459, 460*f*
  precursora de, 468
  receptores, 471
Gastrocólico, reflejo, 507
Gastroileal, reflejo, 504
Gastrointestinal
  circulación, 474
  músculo liso, BER, 499
  sistema inmunitario, 473–474
Gastrointestinal, motilidad, 497
    colon, 504
      defecación, 506–507
      motilidad, 504–505
      tiempo de tránsito, 505–506
    complejo motor migratorio, 498–500
    estómago, 502–504
    intestino delgado
      motilidad intestinal, 504
      tiempo de tránsito, 505–506
    peristaltismo, 497–498
    ritmo eléctrico básico, 498
    segmentación y mezcla, 498
    segmento específico, tipos
        aerofagia y gas intestinal, 502
        boca y esófago, 500
        deglución, 500
        esfínter esofágico inferior, 500–501
        masticación, 500
    tipos, 498
Gastrointestinales, hormonas, 150, 468
    acción integrada, 472
    células enteroendocrinas, 468
    colecistocinina, 469–471
    gastrina, 468–469
    GIP, 471–472*f*
    motilina, 472
    péptido gastrointestinal, 472–473
    producción, 469
    secretina, 461, 471
    somatostatina, 472
    VIP, 472
Gastrointestinales, secreciones
    consideraciones anatómicas, 457, 463
    jugo pancreático
      composición, 463
      regulación, 464
    secreción
      biliar, 464
        bilis, 464–466
      gástrica, 457
        origen y regulación, 457–461
      pancreática, 461–462
      salival, 456–457
    transporte intestinal de líquidos/electrólitos, 466–468
GBG. *Véase* Gonadales, esteroides, globulina transportadora
GDNF, 94–95
Gen
  definición, 14
  mutaciones, 14
  proteínas codificadas, 14
Generador potencial, 161
Generalizadas, convulsiones, 276, 277
Genéticas, anomalías, enfermedades causadas por, 47
Genético
  género, bases para establecerlo, 392*f*
  masculino, 392
Genitales, conductos, 394
Genitosuprarrenal, síndrome, 362, 374
Germinativa, 703
  enzima convertidora de angiotensina, 420
GFR. *Véase* Glomerular, tasa de filtración
GGT. *Véase* Glutamil transpeptidasa γ
GHB, tratamiento, cataplexia, 276
Gibbs–Donnan, ecuación, 9
Gigantismo, 305
  acromegalia, 328
Ginecomastia, 417
GIP. *Véase* Gástrico, péptido inhibidor
Glasgow, Escala de Coma, 284
Glatiramer, acetato de, tratamiento de MS, 86
Glaucoma, 179, 180
Gliales, células
    función en la comunicación dentro del SNC, 83–84
    tipos, 83
Glicentina-polipéptido similar a, 444*f*
Glicina, 143
  excitadores e inhibidores, efectos en el SNC, 143
Globo pálido, 244
Glomerular, tasa de filtración, 671, 675, 678, 702
    control, 679
    factores, afectan, 680
    normal, 679
Glomérulo
  detalles estructurales, 675*f*
  esquema, 705*f*
Glomerulotubular, equilibrio, mecanismo, 684, 685
Glomo, 660
  células, 660
Glotis, 626
GLP-1/2. *Véase* Glucagon, polipéptidos 1 y 2 similares a
Glucagon, 431, 444*f*, 473
  acción, 444
  aspectos químicos, 443–444
  factores que modifican la secreción de, 445
  mecanismos, 444*f*
  metabolismo, 444
  razón molar de insulina/glucagon, 445–446
  regulación de secreción, 444–445
Glucagon, polipéptidos 1 y 2 similares a, 443
Glucocorticoides, 385
  acción permisiva, 365
  aldosteronismo remediable con, 372
  efectos
    antiinflamatorios y antialérgicos, 367–368
    farmacológicos y patológicos, 366–367
    fisiológicos, 365–366
  metabolismo y excreción, 363–364
  regulación de la secreción, 368–370
  retroalimentación, 369–370
  tratamiento, SCI, 235
  unión con, 362–363
Glucogénesis, 22
Glucogenina, 24
Glucógeno, 490
  almacenamiento, 512
  durante el ayuno, 25
  sintasa, 24
  síntesis y desdoblamiento, 24, 25

Glucogenólisis, 22
Glucólisis, 22
  aerobia, ejercicio, 107
  contracciones cardiacas, 113-114
Gluconeogénesis, ciclo del ácido cítrico, 21*f*
Glucosa, 480
  absorción, 437
  ayuno, concentración, 22
  catabolismo, 22
  concentraciones plasmáticas, hormona de crecimiento, 331
  curvas, tolerancia, 448*f*
  degradación durante el ejercicio, 107
  estructura, 22
  fosforilación, célula, 22
  péptido insulinotrópico dependiente de, 472
  transportador, 480
    glucosa, 50
  transportadores, 434, 480
    mamíferos, 435
Glucosilación avanzada, productos finales de, 449
Glucosilfosfatidilinositol (GPI), 37
Glucuronil transferasa
  deficiencia, 514
  sistema, 514
GLUT. *Véase* Glucosa, transportador
GLUT 1, deficiencia, 446
GLUT 4, transportadores, cíclico, 435*f*
Glutamato, 138–142
  acción, sobre receptores ionótropos y metabótropos, 139, 140
  concentraciones excesivas, 140
  daño excitotóxico, 140
  neuronas y glia, 137, 138
  receptores
    farmacología, 142
    fenómenos bioquímicos, 141*f*
  síntesis, vía, 138-139
  unión a receptores de AMPA o kainato, 140
Glutámica, deshidrogenasa, 713
Glutamil transpeptidasa γ, 514
Glutaminasa, 713
Glutatión, 514
GnRH. *Véase* Gonadotropina, hormona liberadora
GnRH-secreta hormonas, 315*f*
Goldblatt o hipertensión renal, 706
Golgi
  aparato, 46, 484
  células, 249
  órgano tendinoso de, reflejo miotático inverso, 232, 233
Golpe de poder de miosina en el músculo estriado, 101, 102*f*, 103*f*
Gonadal, disgenesia, 334, 397
Gonadales, esteroides
    clasificación, 359
    distribución, 424
    estructura básica, 358*f*
    globulina transportadora, 407
    tipos, 358
Gonadotropas, 324
Gonadotropina, hormona liberadora, 314, 398
    FSH-actividad estimulante, 315
Gonadotropinas, carbohidratos, 332
Gota, 13
GPCR. *Véase* Proteína G, receptores acoplados a
GRA, 372
Graaf, 401
Gradual, estimulación del nervio renal, respuestas renales, 677*c*
Grandes alturas
  edema cerebral, 651
  edema pulmonar, 651
Granulocitos
  basófilos, 68
  eosinófilos, 68
  gránulos citoplásmicos, 67
  neutrófilos, 67–68
  producción, 70
Granulosas, células, 674
    interacciones, 409
Granulosos, neumocitos, 624
Grelina, 472, 487
GRP. *Véase* Gastrina, péptido liberador
GRPP. *Véase* Glicentina-polipéptido similar a
GTP, generación del ciclo del ácido cítrico, 28
Guanililo ciclasa, 62
  representación esquemática, 63*f*
Guanilina, 473
Gustativos, botones
    células basales, 221, 222
    papilas
      fungiformes, 222
      lengua, en seres humanos, 222
    tipos, 221
Gustativos de lo dulce, receptores, 224
Gustducina, 223
Gusto
  clasificación, 217
  modalidades
    receptores, 223–224
    tipos, 222–223
  órgano, sentido. *Véase* Gustativos, botones
  reacciones y fenómenos de contraste, 224
  receptores
    tipos, 223
    transducción de señales, 223–224
  umbrales
    definición, 224
    discriminación de intensidad, 224
    sustancia, 224
  vías, 222, 223*f*

H

H^+, concentración, 713-714
    acidosis metabólica, 716
    alcalosis metabólica, 717
    amortiguación, 715–716
    compensación renal, 716
    equilibrio H^+, 715-717
    nomograma de la curva de Siggaard–Andersen, 718
Habituación, 286
Habla, actividad basada en, áreas activas del cerebro durante, 284*f*
Haldane, efecto, 644
Hartnup, enfermedad, 482
Havers, sistemas, 385
Haz de His, 521
  electrograma, 528
HBE. *Véase* Haz de His, electrograma
hCG. *Véase* Humana, gonadotropina coriónica
HDL, 29
Hefaestina, 485
Helicotrema, 200
Hem, 486, 641
Hemáticas, células, efectos de glucocorticoides en, 366
Hematoencefálica, barrera, 514
    desarrollo, 606
    función, 606
    ingreso de urea, 604, 605*f*
    órganos circunventriculares
      angiotensina 2, 605
      órgano subfornical, 605–606
      órganos neurohemáticos, 605-606
      zonas quimiorreceptoras, 605
    penetración de sustancias
      importancia fisiológica, 605
      localización de los diversos transportadores de glucosa (GLUT), 605*f*
      transportadores específicos, 605
      trifosfato de adenosina, 605
Hematopoyéticos
  factores de crecimiento, 71*f*
  proliferación y autorrenovación, hemocitoblastos, 70-72
Hematotesticular, barrera, 419
Hemianopsia, 190
Hemibloqueo o bloqueo fascicular, 530
Hemidesmosoma y adherencias focales, 43
Hemidesmosomas, 43
Hemisferios
  diferencias anatómicas, 292
  especialización complementaria, 291–292
  representacional y categórico, lesiones de, 291
Hemoglobina, 646
  carboxihemoglobina, 559
  catabolismo, 559–560
    anemia por deficiencia de hierro, 560
    biliverdina, 559–560
    fototerapia, 560
  comparación de las curvas de disociación, 644
  esquema, subunidades, 560*f*
  factores que afectan la afinidad por el oxígeno, 643–644
  feto, 559
  hem, 557
  metahemoglobina, 558–559
  oxigenada/desoxihemoglobina, curvas de titulación comparativa, 646*f*
  oxihemoglobina, 557–559
  reacción, 641–643
  síntesis, 559, 561
  unión *in vivo*, 644
Hemorragia, 698
Hemosiderina, 486
Hemosiderosis, 486
Hemostasia
  anticoagulante, 568–569
    agentes quelantes, 569
    derivados cumarínicos, 569
    heparina, 568–569
  mecanismo de coagulación, 565–567
    activa al factor, 567
    formación de fibrina, 565–567
    inhibidor de la vía del factor hístico, 567
    sistema
      extrínseco, 567
      intrínseco, 566–567
    tromboplastina hística, 567
  mecanismos de anticoagulación, 567–568
    antitrombina III, 567
    efecto antiagregante, 567
    factores de coagulación, 567

- Hemostasia, mecanismos de anticoagulación (*cont.*)
    - heparina, 567
    - plasmina, 567–568
    - receptores de plasminógeno, 568
    - sistema fibrinolítico, 567–568
    - trombomodulina, 567
  - respuesta a la lesión, 565
  - resumen de reacciones, 567*f*
- Henderson Hasselbalch, ecuación, 6–7
- Hepática
  - arteria, 474
  - congestión venosa, 511
  - encefalopatía, 512
- Hepático, metabolismo de cortisol, 363–364
- Hepáticos, sinusoides, 510
- Hepatocito, 510*f*
- Hepatolenticular, degeneración, 246
- Hering–Breuer, reflejos, 664
- Hermafroditismo verdadero, 396
- Hernia, 243
- Herring, corpúsculos, 312
- Heterorreceptor, 136
- Heterotriméricas, proteínas G
    - composición, 58
    - señalización celular, 59
- Hexosas, 479
  - monofosfato de, vía, 22
- Hialinas, enfermedad de las membranas, 632
- Hibridación histoquímica *in situ*, 136
- Hidratados, tamaño de los iones, 50*c*
- Hidrogeniones intracelulares, concentración, 714–718
- Hidrógeno, ion, concentración. *Véase* H^+, concentración
- Hidrolasas
  - ácidas, lisosomas, 39
  - del borde en cepillo, 456
- Hidrostática, presión, 680
- Hidroxiapatitas, 385
- Hidroxibutirato gamma, cataplexia, tratamiento, 276
- 5-Hidroxitriptamina. *Véase* Serotonina
- Hierro, absorción, 486
    - intestinal, 486
    - trastornos, 486
- Hígado
  - ácino, concepto, 511
  - anatomía funcional, 509–510
  - bilis, síntesis, 509
  - cargas de ácido que produce el metabolismo, 715*f*
  - circulación hepática, 510–511
  - esquema anatómico, 510*f*
  - excreción
    - metabolismo de amoniaco, 514
    - sustancias, 514
  - filtra, sangre, 509
  - función amortiguadora de glucosa, 512
  - funciones, 511, 512
    - bilis, 512–513
    - ictericia, 514
    - metabolismo y desintoxicación, 512
    - metabolismo y excreción de la bilirrubina, 513
    - síntesis de proteínas plasmáticas, 512
    - sistema de la glucuronil transferasa, 514
    - transportadora y metabólica, 509
  - principales funciones, 511*c*
  - sistema biliar
    - colecistectomía, efectos, 516
    - formación de bilis, 514–516
    - secreción biliar, regulación, 516
    - vesícula biliar
      - funciones, 516
      - visualización, 516–517
- Hiperaldosteronismo, 374
- Hiperalgesia y alodinia, 164–165
- Hiperazoemia, 548
- Hipercalcemia, 384
- Hipercapnia, 653–654, 662
- Hipercinéticos, movimientos coreiformes, 246
- Hiperemia, 473
- Hiperfunción, 428
- Hiperglucemia, 438
- Hipergonadotrópico, hipogonadismo, 428
- Hipermetropía, 186, 187
- Hipernatremia, 310
- Hiperosmia, 221
- Hiperosmolalidad, 9
- Hiperosmolar, coma, 439
- Hiperpnea, 649
- Hiperprolactinemia, 400
- Hipertermia, 320
  - maligna, 105, 320
- Hipertiroidismo
  - causas, 347
  - síntomas, 347
- Hipertónica, solución, 8
- Hipervitaminosis A, 492
- Hipervitaminosis D, 492
- Hipervitaminosis K, 492
- Hipestesia, 221
- Hipo, 665
- Hipoacusia, 210
  - inducida por ruido, 210
- Hipocalcémica, tetania, 377-378
- Hipocampo y lóbulo temporal medial, 288
- Hipocapnia, 654–655
- Hipocetónica, hipoglucemia, 28
- Hipocolesterolemiantes, fármacos, 30-31
- Hipocretina, 276
- Hipofisiaria, insuficiencia
    - causas, 336
    - efectos, 335–336
- Hipofisiotrópicas, hormonas
    - efecto, secreción de hormonas adenohipofisarias, 314*f*
    - estructura, 315*f*
    - hormona inhibidora de la prolactina, 314
    - importancia, 316
    - neurotransmisoras, 315
    - receptores, 316
    - secreción, hormonas adenohipofisarias, 315
    - sitio, neuronas que secretan, 315
    - tipos, 314
- Hipófisis
  - anatomía, 324
  - anterior. *Véase* Adenohipófisis
  - células secretoras de hormona, 324–325
  - esquema de la formación, 324*f*
  - estructura histológica, 324
  - funciones, 323
  - hipotálamo, relación, 308, 309
  - lóbulo, anterior, intermedio, 308
- Hipogeusia, 225
- Hipoglucemia, 440, 441, 448–449
- Hipogonadotrópico, hipogonadismo, 316, 428
- Hipomenorrea, 413
- Hiponatremia, 700
- Hipoparatiroidismo, 64
- Hipopotasemia, 435
- Hiposmia, 221
- Hipospadias, 362
- Hipotalámica, enfermedad, 316
- Hipotalámicas, hormonas, secreción, 308*f*
- Hipotálamo
  - conexiones aferentes y eferentes, 307–308
  - esquema, 308*f*
  - estimulación, 309
  - función, 309
  - interrelaciones supuestas, 427
  - mecanismos reguladores, 309*f*
  - relación
    - función, autónomo, 309–310
    - hipófisis, 308, 309
  - sistema intrahipotalámico, 308
- Hipotermia, 320
- Hipotiroidismo, 346
  - estrategia para valoración, estudios de laboratorio, 305*f*
- Hipotónica
  - CP, 236
  - solución, 8
- Hipovolemia, efectos, 699*f*
- Hipoxemia, 649–651
  - aclimatación, 650–651
  - definición, 649
  - efectos de la disminución de la presión barométrica, 649
  - respiración de oxígeno, 649–650
  - síntomas hipóxicos, 649–650
- Hipoxia, 649
  - tratamiento con oxígeno, 653
- Hirschsprung, enfermedad, 505
- Histamina, 149–150
- Histamínico, receptores, GPCR, fármacos blanco, 60
- Histamínico-1 receptor (H1-receptor), antagonistas, 60
- Histamínico-2 receptor (H2-receptor), antagonistas, 60
- Histéresis, 631
- Hística, conductancia, 318
- Hísticos, macrófagos, sistema de, 69
- Histotóxica, hipoxia, 649, 653
- Holter, monitor, 529
- Homeostasis, hormonas que contribuyen a la, 303
- Homeostasis del amoniaco de todo el organismo, 515*f*
- Homeotérmicos, animales, 316
    - temperatura corporal, 317
- Homométrica, regulación, 547
- Homúnculo motor, 237*f*
- Hormona, 471
  - biosíntesis, corteza suprarrenal, 359*f*
  - células secretoras de, hipófisis, 324–325
  - excesiva, enfermedades asociadas con la, 305–306
- Hormona liberadora de la hormona del crecimiento, 314
- Hormonal
  - resistencia, 305
  - síntesis, zona glomerular, 360*f*
- Hormonales, receptores, mutaciones, 305
- Hormonas. *Véanse también hormonas específicas*
  - efectos, 385
  - importancia, 299
  - péptido, 299
  - radioinmunoanálisis, 304

  - receptores, 303
  - secreción, 300
  - síntesis y procesamiento, 300
  - transporte sanguíneo, 301–302
- Horner, síndrome, 261-263
- Horripilación, 318
- HSC, proliferación y autorrenovación de los hemocitoblastos, 70
- 5-HT. *Véase* Serotonina
  - receptores. *Véase* Serotoninérgicos, receptores
- Hueso, fisiología, 385
    - crecimiento óseo, 385–386
    - enfermedad, hueso, 388
    - estructura, 385
    - formación y resorción óseas, 386–388
- Humana
  - antígeno de histocompatibilidad, HLA-a2, estructura, 76*f*
  - curva de audibilidad, 205*f*
  - gonadotropina coriónica, 414
  - prolactina, receptor, 333
  - temperatura central, fluctuación circadiana, 317
- Humanas, inmunoglobulinas, 78
- Humano
  - aparato reproductor, embriología
    - desarrollo
      - cerebro, 395–396
      - gónadas, 393
    - embriología de los genitales, 393–395
  - hemisferio cerebral derecho, 191
  - músculo gastrocnemio, micrografía electrónica, 99
  - sistema digestivo, polipéptidos hormonalmente activos secretados, 470
- Humoral
  - hipercalcemia, cánceres, 384
  - inmunidad, 74
- Huntington, enfermedad, 245
    - daño detectable inicial, 246

I

- IC. *Véase* Intracelulares, canalículos
- Ictericia
  - bilirrubina, 514
  - obstructiva, 517
- IDDM. *Véase* Insulinodependiente, diabetes mellitus
- IDL, 29
- IJP, 130
- Imágenes, mecanismo de formación, 185
    - defecto común, 186–188
      - ambliopía, 187
      - astigmatismo, 188
      - estrabismo, 187
      - hipermetropía, 186, 187
      - miopía, 187, 188
    - principios de óptica, 186
- Imipramina para tratamiento de cataplexia, 276
- Implantación, 414
- *In vitro*, fertilización, 414
- Incontinencia por rebosamiento, 695
- Índice de masa corporal, 488
- Inervación de los vasos sanguíneos
  - fibras noradrenérgicas simpáticas, 587–588
  - nervios simpáticos, 587–588
  - vena esplácnica, 588
  - venoconstricción, 588
- Infante, dificultad respiratoria del, síndrome, 632
- Infarto miocárdico, 537
- Inferior
  - esfínter esofágico, 500
  - pedúnculo cerebeloso, 248
- Inferiores, neuronas motoras, 239
    - lesión, 240
- Inflamación
  - piel, 81
  - reacciones/respuesta, 80
- Inflamatoria, respuesta, 68
    - factor nuclear κB, función, 80
- Inflamatorio, dolor, 164
- Infranodal, bloqueo, 529
- Inhaladores, fármacos, efecto en el músculo liso, 116
- Inhibidor, potencial postsináptico, 123
    - aumento, ion cloro, 126
    - potenciales postsinápticos excitadores, esquema, 262
- Inhibidoras, interneuronas, 270, 271
- Inhibidores de la unión, potenciales, 130
- Inhibidores, sistemas, 126–127
- Inmunidad
  - adquirida, 74–75
  - apoptosis, 47
  - bases genéticas, 78
  - citocinas, 72
  - defensas activadas, 70–72
  - inmunoglobulinas, 77–78
  - innata, 74
  - linfocitos/células B, 77
  - presentación de antígenos, 75
  - receptores de linfocitos T, 76–77
  - reconocimiento de antígenos, 75
  - sistema de complemento, 72, 73
- Inmunitarias, células efectoras
    - células cebadas, 68
    - factores estimulantes de las colonias, 70
    - granulocitos, 67–68, 70
    - linfocitos, 69
    - macrófagos, 70*f*
    - memoria y linfocitos T, 70
    - monocitos, 69
- Inmunodepresión, 449
- Inmunodepresores
  - clono, tratamiento, 233
  - fármacos, tratamiento de miastenia grave, 129
- Inmunoglobulinas
  - antígenos bacterianos y virales, 78
  - clases/tipos, 77
  - componente básico, 77
  - componentes polipeptídicos, 77–78
  - inmunoglobulina G, 77*f*
- Inmunohistoquímica, 136
- Inmunosimpatectomía, 93
- Inmunoterapia, tratamiento en síndrome de Lambert–Eaton, 130
- Innata, inmunidad
    - células que median, 74
    - defensas activadas, 70
    - *Drosophila*, 74
    - inmunidad adquirida, 71
    - primera línea de defensa contra infecciones, 72
- Inositol, trifosfato, segundos mensajeros, 59–60
- Insomnio, 279
- Inspiración, 627–628
  - neumonía, 626
- Inspiratoria, capacidad, 629
- Inspiratorio, volumen de reserva, 629
- Inspiratorios, músculos, 626
- Insulares, células
    - estructura, 432
      - islote de páncreas humano, micrografía electrónica, 432*f*
      - páncreas de rata, islote de Langerhans, 432*f*
      - seres humanos, tipos de células, 432
    - hormonas
      - efectos, 446*f*
      - pancreático, organización, 446–447
      - polipéptido pancreático, 446
      - somatostatina, 446
- Insulina, 431, 436, 481
  - acciones principales, 434
  - actividad insulínica en la sangre, 433
  - biosíntesis y secreción, 433
  - deficiencia
    - acidosis, 439
    - colesterol, metabolismo, 440
    - coma, 439–440
    - efectos, 440*f*
    - glucosa intracelular, efectos, 438
    - grasas, metabolismo, en diabetes, 439
    - hiperglucemia, efectos, 438
    - proteínas, metabolismo, cambios, 438–439
    - tolerancia a la glucosa, 437–438
  - efecto anabólico, 435-436
  - efectos, 433, 434
    - hipoglucemia, 440
    - preparaciones, 434–435
    - relación con el potasio, 435–436
    - transportadores de glucosa, 434
  - endosomas en tejidos sensibles a, 435*f*
  - estructura y especificidad de especie, 432–433
  - exceso
    - mecanismos compensadores, 440–441
    - síntomas, 440
  - insulina y factores de crecimiento
    - comparación, 329*c*
    - estructura, 328*f*
  - mecanismo de acción, receptores, 436–437
  - metabolismo, 433
  - receptores, 436
  - respuestas intracelulares, 436*f*
  - sensibilidad, 335
  - sensibilizadores de, 305
- Insulina, secreción, 442
    - factores que afectan, 441*f*
    - regulación, 441
      - AMP cíclico, 441*c*
      - concentraciones de glucosa plasmática, efectos, 441–442
      - derivados de proteínas y grasas, 442
      - efecto en nervios del sistema autónomo, 442–443
      - hipoglucemiantes orales, 442
      - hormonas intestinales, 443
      - respuestas de células B, cambios a largo plazo, 443
- Insulina–glucagon, razón molar, 445
- Insulinodependiente, diabetes mellitus, 449
- Insulinoma, 448
- Integrinas, 42
- Intercaladas, células, 674
- Intercalados, discos, 110
- Intercelular, comunicación
    - mediadores químicos, 54–55
    - tipos, 54

Intercelulares, uniones, 43
Interleucinas, multi-CSF, 70
Intermediario, metabolismo, acciones, glucocorticoides, 365
Intermedios, filamentos, 65
Internalización, 55
Internas, vías, del tronco del encéfalo, 239, 241*f*
    haz interno, 240
Interneuronas
  de circuito local, 171
  inhibidoras, 270, 271
Interno, oído
    cóclea, 200*f*
    conductos semicirculares, 200
    esquema, 202*f*
    estructuras, 200
    laberinto membranoso, 200
    laberinto óseo, 200
    órgano de Corti, 200
    otolitos, 200
Internodales, vías auriculares, 521
Intersticial, líquido, 3, 5
    volumen
      constricción precapilar, 584
      edema, 584
      elefantiasis, 585
      linfedema, 585
Intersticiales, células de Cajal, 498
Intestinal
  líquido, transporte de electrólitos, 466–468
  mucosa, digestión y paso de lípidos, 484
  músculo liso, efecto del fármaco, potencial de membrana, 115
Intestinales, vellosidades, 457*f*
Intestino
  capas funcionales, 456*f*
  células epiteliales, 482*f*
  epitelio, 456
Intestino corto, síndrome, 491
Intestino delgado
  motilidad intestinal, 504
  secreción de cloruro, 467*f*
  tiempo de tránsito, 505–506
Intracelular, líquido, 3, 5
Intracelulares
  canalículos, 460
  hidrogeniones, concentración, 714–718
  uniones, 43*f*
    mucosa del intestino delgado, 43*f*
Intracraneal, hematoma, 284
Intrafusarias, fibras musculares, 229
Intrahepáticos, vena porta, 511
Intrahipotalámico, sistema, 308
Intramembranoso, hueso, formación, 385
Intraocular, presión aumentada, 179
Intrauterinos, dispositivos, 412
Intravenosa, inmunoglobulina, tratamiento de síndrome de Lambert–Eaton, 130
Intrínseca, depresión, 549*f*
Inverso, reflejo miotático
    definición, 232
    músculo, tono, 233
    órgano tendinoso, 232, 233
Invertebrados, temperatura corporal, 316
Iones, transporte de, proteínas, células parietales, 461
Iónicos, conductos
    activación, mensajeros químicos, 55
    distribución espacial, 91
    estructura de múltiples unidades, 51
    formadores de poros, 51*f*
    regulación, 50, 50*f*
    subunidades formadoras de poros, 52
Iónicos, distribución y flujos, 102
Ionotrópicos, receptores, activados por sabores salado y agrio, 223
Ionótropos, receptores, 136
    de glutamato
      propiedades, 140
      subtipos, 139–140
IOP, 179
IPSP. *Véase* Inhibidor, potencial postsináptico
IRDS. *Véase* Infante, dificultad respiratoria del, síndrome
Irritantes, receptores, 664
IRV. *Véase* Inspiratorio, volumen de reserva
Ishihara, gráficas, 193
Isocápnica, amortiguación, 668
Isohídrico, principio, 6
Isomaltasa, 478
Isométrica, contracción, 104
Isotónica, contracción, 104
    preparación muscular dispuesta para el registro, 106
Isotónicas
  contracciones musculares, 488
  soluciones, 8
Isovolumétrica
  contracción ventricular, 540
  relajación ventricular, 540
Isquémica, hipoxia, 653
  o por estancamiento, 649
IUD. *Véase* Intrauterinos, dispositivos

J
JAK–STAT, vías, señales de la transcripción, 63, 64
JAK2–STAT, vías, 326
Janus, tirosinas cinasas, 63
JG, células. *Véase* Yuxtaglomerulares, células
Jugo gástrico, 459*c*
Juvenil, diabetes, 449

K
K^+, conductos, 51
K^+, depleción, 443
Kainato, receptores, 141
Kallmann, síndrome, 316
Kaspar Hauser, síndrome, 334
Kayser–Fleischer, anillos, 246
KCC1. *Véase* Potasio/cloruro, cotransportador
Kent, haz, 533
Klinefelter, síndrome, 397
Kölliker–Fuse, núcleos, 658
Krebs, ciclo. *Véase* Cítrico, ciclo del ácido
Kupffer, células, 510, 512
Kussmaul, respiración, 439, 661

L
L, conductos, 523
Laberinto. *Véase* Interno, oído
  óseo, 200
Lacis, células, 705
Lactancia, 416–417
  ciclos menstruales, efecto, 417
  crecimiento mamario, 416
  ginecomastia, 417
  inicio, 416–417
  secreción y excreción de leche, 416
Lactasa, 478
Láctica, acidosis, 439, 548
Lactosa, 478
  digestión en el borde en cepillo, 480*f*
  intolerancia, tratamiento, 479
Lactotropas, 324*f*
Lambert–Eaton, síndrome, 130
Lamelares, cuerpos, 624
Largo plazo
  depresión a, 286
  memoria a, 285
    almacenamiento, neocorteza, 288
    recordación, 289
  potenciación a
    colaterales de Schaffer en el hipocampo, 287*f*
    receptor NMDA, 286
  respuestas aprendidas, 285
Laron, enanismo, 334
Laterales, espacios intercelulares, 674, 682
LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo
LDL, 29
L-Dopa, 334
Leche, expulsión de, reflejo, 313
Lenguaje
  áreas en el hemisferio categórico que intervienen en, 293*f*
  fisiología, 292–293
  trastornos
    afasias, 293
    tartamudeo, 294
Lenta, adaptación, receptores de, 664
Leptina, 399
LES. *Véase* Inferior, esfínter esofágico
Lesión local, 80
Lesiones de hemisferios representacional y categórico, 291
Leucemia, factor inhibidor, 95
Leucocitos
  desarrollo celular, 556–558
  elementos celulares, 556, 557
  producción, 70
Levodopa, 140
  enfermedad de Parkinson, tratamiento, 247
  MSA, tratamiento, 256
Lewy, cuerpos, 248
Leydig, células, 394, 426
    intersticiales, 419
LH. *Véase* Luteinizante, hormona
LHRH, 314
Libre, hormona, complejo SBP-hormona, 302
Libres, ácidos grasos, 439
    metabolismo, 29, 30
Lidocaína para dolor crónico, 164
LIF, 95
Lineal, aceleración, respuestas, 211–212
Linfática, circulación
    funciones, 584
    linfáticos iniciales que drenan, 584*f*
    vasos linfáticos, 584
Linfático, nodo, anatomía, 69*f*
Linfáticos, órganos, glucocorticoides, efectos, 366
Linfocitos, 473
  circulación sanguínea, 68-69
  durante el desarrollo fetal, 68-69
Linfocitos/células B, 79
  activación, inmunidad adquirida, 70
  agotamiento, 443
  cambios a largo plazo en las respuestas, 443
  función, citocinas, 77

  - sitios de bloqueo congénito de la maduración, 80*f*
  - subtipo, TH2, 77
- Lípidos, 483–485
  - absorción de las grasas, 484–485
  - ácidos grasos. *Véase* Ácidos, grasos
    - de cadena corta, 485
  - células, 27, 28
  - digestión
    - grasas, 483–484
    - mucosa intestinal, 484*f*
    - procesamiento intracelular, 484*f*
  - durante el ejercicio, 106–107
  - esteatorrea, 484
  - importancia biológica, 26
  - transporte, 29
- Lipoproteínas, 29
- Liposolubles, vitaminas, 485
- Líquido cefalorraquídeo, 70, 650, 715
  - formación y absorción
    - composición, 603
    - endotelio capilar coroideo, 603
    - flujo global, 603
    - lámina cribiforme, 603
    - líquido extracelular, 603
    - presión, efecto, 603, 604
    - vellosidades aracnoideas, 603
  - función protectora
    - líquido cefalorraquídeo, deficiencia, 604
    - membranas que cubren el cerebro, 604*f*
    - trabéculas aracnoideas, 604
  - lesiones cefálicas, 604
- Líquidos, consumo. *Véase* Agua, consumo
- Lisérgico, ácido, dietilamida del, 149
- Lisina vasopresina, 311
- Lisosomas
  - definición, 39
  - enzimas encontradas, 39
- Lisosómicas, enfermedades, 39
- Local, anestesia, fibras de nervios, 93
- Local, respuesta, de la membrana, 90
- Longitud y tensión muscular, relación
  - mecanismo de deslizamiento de filamentos de la contracción muscular, 105
  - músculo
    - cardiaco, 112, 113
    - tríceps humano, 107*f*
- Lou Gehrig, enfermedad, 240
- Lovastatina, 30
- Lown–Ganong–Levine, síndrome, 534
- LTP. *Véase* Largo plazo, potenciación a
- Lúteas, células, 401
- Luteinizante, hormona, 304
  - acciones, 333
  - constituyentes, 332
  - hormona liberadora de, 314
  - receptores, 333
  - secreción episódica, 411*f*
  - vida media, 332
- Luteólisis, 411
- Luz, adaptación a la, 194
- Luz intestinal, 477
- LVET. *Véase* Expulsión ventricular izquierda, tiempo de
- Lyso-PC, lesión, membranas celulares, 463

M

- M, células. *Véase* Micropliegue, células
- Machado-Joseph, enfermedad, 252
- Macrófagos, 69*f*
- Macroglia, 83–84
- Macrosomía, 446
- Mácula, 180
  - densa, 674, 684, 705
- Maculopatía, 181
- Magnocelulares, neuronas, actividad eléctrica, 312
- Malabsorción, 491
  - síndrome, 491
- Maligna, hipertermia, 105, 320
- Maltasa, 478
- Maltosa, 478
- Maltotriosa, 478
- Mama, cáncer, 302
- Mamífero, músculo estriado de, 98*f*
  - respuestas eléctricas y mecánicas, 102
- Mamíferos
  - fibras nerviosas, 92
  - neuronas motoras espinales de, concentración de iones interior y exterior, 10
- Mamotropas, 324
- Manubrio, 199
- MAOI, 149
- Marcapasos
  - células, complejo pre-Bötzinger, 658
  - potencial, 523
- Martillo hidráulico, pulso, 542
- Masa, contracción de acción de, 505
- Masculina, menopausia. *Véase* Andropausia
- Masculinas, características sexuales secundarias, 425
- Masculinización, 374
- Masculino
  - anticonceptivo, 427
  - seudohermafroditismo, 397*c*, 398
- Masculino, aparato reproductor, 419
  - anomalías de la función testicular
    - criptorquidia, 428
    - hormonas y cáncer, 428
    - tumores secretores de andrógenos, 428
    - varón, hipogonadismo, 428
  - características anatómicas, 420*f*
  - diferenciación embrionaria, 394*f*
  - estructura, 419
  - función endocrina de los testículos
    - acciones, 424–425
    - características sexuales secundarias, 425
    - efectos anabólicos, 425
    - estrógenos, producción testicular, 426–427
    - inhibinas, 427
    - mecanismo de acción, 425–426
    - retroalimentación esteroidea, 427
    - secreción, 424
    - testosterona, aspectos químicos y biosíntesis, 423–424
    - transporte y metabolismo, 424
  - gametogénesis y eyaculación
    - antígeno prostático específico (PSA), 423
    - barrera hematotesticular, 419–420
    - efecto de la temperatura, 422
    - erección, 422–423
    - espermatogonia, 420–421
    - espermatozoides, desarrollo, 421–422
    - eyaculación, 423
    - semen, 422
- Masculinos y femeninos, genitales externos, 395*f*
- Masticación, 500
- Máxima, ventilación voluntaria, 629
- Máximo, metabólico, rata, 490
- McCune–Albright, síndrome, 413
- MDMA, 149
- Mecánica corporal, 110
- Mecanismos de creación de las imágenes, 186-188
  - ambliopía, 187
  - astigmatismo, 188
  - estrabismo, 187
  - hipermetropía, 186-187
  - miopía, 187, 188
- Mecanorreceptores, 157
  - células ciliares, 202
- Medial, lóbulo temporal, hipocampo, 288
- Medicina molecular, 47
- Medio
  - oído
    - estructuras, 200*f*
    - funciones, 199
  - pedúnculo cerebeloso, 248
- Medular, reflejo, 228
- Medulares, hormonas, estructura y función, 355–356
- Meiosis, 14
- Meissner
  - corpúsculos, 158
  - plexo, 473
- Melanocitos α, hormona estimulante de, 415
- Melanóforos, 325
- Melanopsina, 185
- Melanotropinas
  - biosíntesis, 325
  - funciones fisiológicas, 325
- Melatonina
  - estado de sueño-vigilia y, 280
  - secreción, 278*f*
  - síntesis, ritmos diurnos de los compuestos, 280
- Memantina, 140
  - tratamiento de enfermedad de Alzheimer, 289
- Membrana
  - polarización, anomalías, 534
  - potencial de
    - concentración extracelular de Ca^{2+}, 89
    - control por retroalimentación secuencial, 88–89
    - músculo liso, 114
    - origen, 10
    - reposo, 88
    - separación de las cargas positiva y negativa, 88*f*
- Membrana transportadora de proteínas
  - acuaporinas, 50
  - transportadoras, 50
  - transportadores simples, 51
- Membranoso, laberinto, 200
- Memoria, 285, 288
  - base neurológica, 285–286
  - corto plazo, 285
  - episódica, 284
  - explícita o declarativa, 283, 284
  - formas, 285
  - implícita, 284
  - largo plazo, 285
  - procedimiento , 294
  - semántica, 284
  - trabajo, 288-289
  - transferencia intercortical, 287
  - vínculo entre la función cerebral, 285
- Memoria, linfocitos B de, 70
- Memoria, linfocitos T de, 69–70*f*
- Menarquia, 398

Menopausia, 400
Menorragia, 413
Menstruación, 401
Menstrual, ciclo
    cambios durante el coito, 404–405
    cambios ováricos y uterinos, 403*f*
    ciclo
      del estrógeno, 406
      ovárico, 401–402
      uterino, 402–404
      vaginal, 404
    ciclos anovulatorios, 404
    cuello uterino, cambios cíclicos, 404
    glándulas mamarias, cambios cíclicos, 404
    indicadores de ovulación, 405–406
    menstruación normal, 404
    ovulación, 405
    temperatura corporal basal y concentración plasmática de hormonas, 405*f*
Merkel, células, 158
Mesangio, células, 673
    relajación, 680*f*
Mesocolicular, gatos con descerebración, rigidez, 242
Mesocortical, sistema, 147
Metabólica, acidosis, 647–648
    acidobásico, 648
Metabólicas
  alcalosis, 647–648
  miopatías, 100
Metabólico
  índice, 488
    factores que afectan al, 489
    peso corporal, 490
  síndrome, 449–450
Metabolismo intermediario, acciones, glucocorticoides, 365
Metabótropos, receptores, 136
    de glutamato
      activación, 141
      subtipos, 141
Metahemoglobina, 653
Metahipofisiaria, diabetes, 443
Metatiroidea, diabetes, 443
3,4-Metilendioximetanfetamina, 149
Mexiletina, 164
mGluR. *Véase* Metabótropos, receptores, de glutamato
MHC. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
Miastenia, 105
  grave, 129
Micción, 671
Micelas, 465, 483
Micetismo, 263
Microfilamentos, 40
  composición, 41
  estructura, 41
Microglia, 83
Micropliegue, células, 483
microRNA, 16
Microscopia de luz, célula hipotética como se observaría con, 36
Microscopio, técnicas, elementos constitutivos, 35
Microsomas, 35
Microtúbulos
  centros organizadores, 42
  composición, 40
  estructura, 40
  fármacos, 40, 41
Microvellosidades, 460*f*
Mielina, capas, 84*f*
    defectos, consecuencias neurológicas, 86
    nódulos de Ranvier, 86
Mielinizados, axones
    conducción, 91
    despolarización, 91*f*
Mieloperoxidasa, 68
Mifepristona (RU 486), 410
Migratorio, complejo motor, 498, 499
Mineralocorticoide, 353
  aldosterona. *Véase* Aldosterona
  efectos adversos del exceso de, 372
  mecanismo de acción, 370–371
  relación de receptores con glucocorticoides, 371
Mineralocorticoides, exceso aparente, 371
Miocárdicas, fibras, 522
Miocárdico, infarto, 537
Miocardio, hibernación del, 549
Mioentérico, plexo, 473
Mioepiteliales, células, contracción, 313
Mioglobina, 643
  comparación de las curvas de disociación, 644
Miopía, 187*f*, 188
Miosina, 41, 42
  golpe de poder, músculo estriado, 102–103
  músculo estriado, 99
Miotático, reflejo, 229
    inervación recíproca, 232
Miotático-reflejo, reflejo miotático inverso, secuencia, 233
Mióticos, 187
Miotónica, distrofia, 105
MIS. *Véase* Müller, sustancia inhibidora de
Mitocondria
  componentes, fosforilación oxidativa, 38
  funciones, 38
  genoma, 38
Mitocondrial
  DNA, 38
    enfermedades causadas por anomalías, 47
  genoma
    interacción entre genoma nuclear y, 38
Mitocondriales
  enfermedades, 39
  membranas, transporte de protones a través de las láminas interna y externa de la membrana, 12*f*
Mitógeno, proteína cinasa activada por (MAP), cinasa cascada, 56
Mitosis, 14
Mixedema. *Véase* Hipotiroidismo
Molécula pequeña, neurotransmisores
    aminoácidos excitadores e inhibidores
      acetilcolina, 144
        receptores de, 144–145
      GABA, 142–143
      glicina, 143
      glutamato, 138–142
      receptores colinérgicos, 145
    biosíntesis, 137*f*
    monoaminas
      adrenalina, 145
      ATP, 149–150
      catecolaminas, 145–146
      dopamina, 147, 148
      histamina, 149–150
      noradrenalina, 145
      receptores adrenérgicos, 146–147
      receptores serotoninérgicos, 148, 149
      serotonina, 148
      sinapsis noradrenérgicas, 147
      sinapsis serotoninérgicas, 149
    neuropéptidos, 136
Molecular
  medicina, 47
  peso, de una sustancia, 4
Moleculares
  bloques
    ácido desoxirribonucleico, 14
    ácido ribonucleico, 14–16
    mitosis y meiosis, 14
    nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos, 12–13
  motores
    cinesina, 41
    dineínas, 41
    miosina, 41, 42
Moléculas grandes, transmisores, 136
    hormonas del aparato digestivo, 151
    neuropéptido y, 151
    oxitocina, 151
    péptido relacionado con el gen de la calcitonina, 151
    péptidos opioides, 150
    receptores CCK, 151
    somatostatina, 150, 151
    sustancia P, 150
    vasopresina, 151
Moles, 4
Mongolismo. *Véase* Down, síndrome de
Monoaminooxidasa, inhibidores, 153
Monoaminas
  adrenalina, 145
  ATP, 149–150
  catecolaminas, 145–146
  dopamina, 147, 148
  histamina, 149–150
  noradrenalina, 145
  receptores
    adrenérgicos, 146–147
    serotoninérgicos, 148, 149
  secretadas en las uniones sinápticas, 140*f*
  serotonina, 148
  sinapsis
    noradrenérgicas, 147
    serotoninérgicas, 149
Monocitos activados por citocinas, 69
Monosinápticos, reflejos, 229
Monóxido de carbono, intoxicación por, 652–653
Monoxihemoglobina de carbono. *Véase* Carboxihemoglobina
Morfológicos, cambios, receptores de la célula parietal y representación esquemática, 461
Mosaicismo, 396
Motilina, 472
Motor, sistema, división de, 239
Motora, neurona, con axón mielinizado, 84
Motoras
  neuronas, impulsos que convergen, 227
  vías, principios generales de la organización central, 236
Movimiento
  corticoespinal y corticobulbar, función, sistema, 239
  descomposición, 252
MPGF. *Véase* Proglucagon mayor, fragmento

mRNA, transcripción, 15, 18*f*
MRP-2. *Véase* Múltiples fármacos, proteína 2 de resistencia a
MSH. *Véase* Melanocitos α, hormona estimulante de
MTOC, 42
Mucosa
  irritación, 502
  sistema inmunitario, 473
Mucosas, células, 484
Muesca dicrótica, 542
Müller, sustancia inhibidora de, 392
Mülleriano, factor, 394
Multiorgánica, atrofia, 256
Múltiple, esclerosis, 86
Múltiples fármacos, proteína 2 de resistencia a, 513
Multiunitario, músculo liso, mediadores químicos, efectos, 115
Muscarínico, receptor, 259
Muscarínicos, receptores colinérgicos, 144-145
Muscular
  debilidad
    ataque autoinmunitario, 130
    miastenia grave, 129
  distrofia, 100
  rigidez, 108
  tono, 233
Muscular, fibra, 97
    clasificación, 106, 107
    despolarización, 103
    longitud, tensión, relación entre, 105
    respuesta eléctrica, estimulación repetida, 104
    sistema sarcotubular. *Véase* Sarcotubular, sistema
    tensión isométrica, 106*f*
    unidad motora, 109
Muscular, huso
    aferente, respuesta dinámica y estática, 231
    carga del, 230–231
    efecto descarga, 231*f*
    elementos esenciales, 229
    función, 230–231
    mamíferos, 230*f*
Musculares, conductopatías, 105
Músculo, elemento contráctil, 547
Músculo liso
  actividad
    eléctrica, 114
    mecánica, 114
  contracción
    activación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina dependiente de calmodulina, 115*f*
    Ca^{2+}, función, 114–115
    mediador químico, efecto, 115
    secuencia de fenómenos, 115*f*
  efectos de agentes sobre el potencial de membrana, 115*f*
  estriaciones, 114
  fármacos, 116
  generación de fuerza, 116
  inervación, 116
  músculo estriado y cardiaco, comparación, 114
  neuronas autonómicas posganglionares, 131*f*
  plasticidad, 116
  relajación, mecanismos celulares, 115
  sobreexcitación de las vías respiratorias, 116
  terminaciones nerviosas, 130
  tipos, 114
  útero, efecto de oxitocina, 313
Músculos, control
    haz corticobulbar, 239
    haz corticoespinal, 238
    movimiento, 239
Mutaciones
  puntuales, 14
  receptores con pérdida de la función, 64
Muy baja densidad, lipoproteínas de, 29, 492
MV. *Véase* Microvellosidades
MVV. *Véase* Máxima, ventilación voluntaria

N
N, *N*-dimetiltriptamina, 149
Na, K-ATPasa, volumen y presión normal de la célula, 9
Na^+, conductos, 51
    estado desactivado, 88
NA^+, excreción, esteroides que modifican la, 371
Na^+/I^- transporte paralelo, 341
NaCl, presión osmótica, 8
NAD^+. *Véase* Nicotinamida y adenina, dinucleótido
NADH, ciclo del ácido cítrico, 23
NADP+, 11–12
NADPH, acción de la oxidasa, 68
Narcolepsia, 276
Natalizumab, tratamiento MS, 86
Natriuréticas, hormonas, 706–708
    acciones, 707
    estructura, 706–707
    Na, K-ATPasa, factor inhibidor, 708
    péptido natriurético auricular, 707–708
    secreción y metabolismo, 707–708
Natriurético, péptido, 707
    receptores, 707
      representación esquemática, 708
NEAT. *Véase* Termogénesis por actividad que no es ejercicio
Nefrógena, diabetes insípida, 700
Nefrona, 673–674
  diagrama, 674*f*
Nefropatía diabética, 449
Negativa, inhibición por retroalimentación, neurona motora espinal, 127
Neocorteza
  célula piramidal, 270–271
  interneuronas, 270, 271
Neostigmina, miastenia grave, tratamiento, 129
Nervio, inervación, músculo liso, 116
Nervios erectores, 422
Nerviosa, célula
    excitabilidad durante IPSP, 123
    excitación y conducción
      antidrómica, conducción, 91–92
      flujos iónicos, 88–89
      ortodrómica, conducción, 91–92
      potencial de membrana en reposo, 87–88
      potenciales electrotónicos, 90
      respuesta local, 90
Nerviosas, fibras
    anestésicos locales, efectos, 93
    susceptibilidad, bloqueo de la conducción, 93*f*
    tipo y función, 92–93
Nervioso
  control
    mecanismos, 311
    regulación de secreción de la médula suprarrenal, 358
  sistema, acciones de glucocorticoides, 365
Nerviosos
  impulsos. *Véase* Potencial de acción
  mecanismos color visión, 194-195
Neumonía, inspiración, 626
Neumotáxico, centro, 658
Neural, comunicación, 54
Neurales, vías, 189–190, 503
Neurofisina, 311
Neurogénesis, 287
Neuroglial, factor neurotrófico derivado de la línea celular, 94–95
Neuroglucopénicos, síntomas, 440
Neurohipófisis,
  hormonas
    biosíntesis, 311
    secreción, 311–312
    transporte intraneuronal, 311
    vasopresina y oxitocina, 311
Neurolépticos, fármacos, 246
Neurológica, exploración, 163
Neuromoduladores, 142-143
Neuromuscular
  transmisión
    fenómenos, 128
      que aparecen durante, 127–129
    unión neuromuscular, 127
  unión, 119
    enfermedades, 129–130
    estructura, 128
Neuronal, crecimiento, factores que afectan el, 94–95
Neuronales, hormonas, 311
Neuronas
  amielínicas, 86
  clasificación, 85*f*
  componentes, 84, 85
  factor que intensifica el crecimiento, 94–95
  mielinizados, 84*f*
  tipos, 85
  transporte axónico, 86–87
  umbral, estimulación, 90–91
  zonas importantes, 85
Neuropatía diabética, 449
Neuropático, dolor, 164
Neuropéptido Y, 151, 264
Neuropéptido YY, 446
Neurosecreción, 311
Neurosensitiva y conductiva, sordera, pruebas para comparar, 211*c*
Neurosensorial, sordera, 209
Neurotransmisores, reabsorción, 137
Neurotrofinas
  función, 94
  receptores, 93*c*
  tratamiento, SCI, 235
Neutra, grasa, 27
Neutrófilos, vida media promedio, 68
NHE. *Véase* Sodio-hidrógeno, intercambiador
Nicotinamida y adenina, dinucleótido, 12
    fosfato de, 11–12*f*
Nicotínico, conducto iónico, modelo tridimensional del, 144*f*
Nicotínicos
  receptores, 130
  receptores colinérgicos, 144
    acciones de acetilcolina, 259

Nictalopía, 183
NIDDM. *Véase* No insulinodependiente, diabetes mellitus
Nigroestriatal
  proyección, 244
  sistema, 147
NIHL, 210
NIS. *Véase* Na$^+$/I$^-$ transporte paralelo
Nistagmo, 212, 252
NMDA, antagonista del receptor, 140
    dolor crónico, 164
NMDA, receptores
    cambios, LTP, 286
    neuronas, 141
    propiedades, 140
    representación esquemática, 141*f*
N-metil-D-aspartato, receptor. *Véase* NMDA, receptores
No adrenérgicos, transmisores no colinérgicos, 264
No asociativo, aprendizaje, 285
No condicionado, estímulo, 287
No constitutiva, vía, 48
No eliminable, actividad similar a la insulina, 443
No esteroideos, antiinflamatorios
    dolor crónico, 164
    regeneración axónica, 94
No insulinodependiente, diabetes mellitus, 437
No iónica, difusión, 8, 713
NO. *Véase* Óxido nítrico
Nociceptivas, vías, transmisión, 170
Nociceptivos, estímulos, 160*f*
Nocirreceptores
  impulsos, transmitidos, 159
  sensibles químicos, 158
  tipos, 158
Nocturia, 692
Noradrenalina, 145, 146-147, 599
  acción heterorreceptor, 136
  biosíntesis, 355
  catabolismo, 146
  concentración plasmática, 355
  concentraciones, adrenalina en sangre venosa de seres humanos, 356*f*
  efecto en músculo liso
    intestinal, 115
    unitario, 116
  metabólicos, efectos, 357–358
  neuromodulador, 145
  producción, 145
  recaptación, 137
  transmisión química de las uniones del sistema autónomo, 259
  transportador, 137
Noradrenérgica, neurotransmisión, 260, 261, 264
Noradrenérgicas
  fibras, 522
  neuronas, 145
    secreción, 145
  sinapsis, 147
    farmacología, 147
Noradrenérgicas y colinérgicas, fibras nerviosas posganglionares, efectos de la estimulación, 264
Normal
  hueso trabecular *vs* hueso trabecular, 388
  jugo pancreático del humano, composición, 463*c*
  ritmo sinusal, 529
NOS. *Véase* Óxido nítrico, sintasa
NPR. *Véase* Natriurético, péptido, receptores
NPY. *Véase* Neuropéptido Y
NSAID. *Véase* No esteroideos, antiinflamatorios
NSILA. *Véase* No eliminable, actividad similar a la insulina
NSR. *Véase* Normal, ritmo sinusal
Nuclear
  factor κB,respuesta inflamatoria, 80
  membrana, 45
Nucleares, complejos de poros, 45
Nucleicos, ácidos, 483
    estructura básica, 15*f*
Núcleo
  cromosoma, 44
  interior, 45
  nucleolo, 45
  nucleosoma, 44
Núcleo del haz solitario, 699
Nucleolo, 45
Nucleósidos, base que contiene nitrógeno, 12
Nucleótidos, 12
  estructura básica, 15*f*
Nutrición
  componentes esenciales de la alimentación, 490
  consumo y distribución calórica, 490–492
  necesidades de minerales, 492
  vitaminas, 492–494
Nutrición y fisiología del crecimiento, 331
Nutricionales, principios, 487–490
Nutrientes, ingestión, 486–487

O
OATP. *Véase* Orgánico, anión, polipéptido transportador
Obesidad, 449–450, 488
Obstructiva, apnea del sueño, 276
Oclusión, fraccionamiento, 234
Ocular, columnas, dominio, 191–192
Oculares, movimientos, 195–196
Oculocardiaco, reflejo, 532
Oddi, esfínter, 510
Odoríferas, 220
  proteínas que se unen a sustancias, 221
Oído
  externo. *Véase* Externo, oído
  huesecillos, 199
    esquema, 206
  interno. *Véase* Interno, oído
  medio. *Véase* Medio, oído
  receptores sensitivos, 202
  respuestas eléctricas, 202–203
  umbral, 205
Ojo
  anatomía, 177-178
  cámara posterior, 178
  conjuntiva, 177
  córnea, 177
  coroides, 177
  cristalino, 178
  esclerótica, 177
  estructuras principales, 177
  fondo, 180
  fotorreceptor, 180, 181
  humor acuoso, 178
  músculo, acción, 195
  reflejos pupilares a la luz, 188
  retina
    cambios que desencadenan potenciales de acción, 182
    capa de receptores, 180
    capas, 178
    componentes nerviosos, de la fóvea, 178, 179*f*
    epitelio pigmentado, 180
    melanopsina, 185
    transformación de la información visual, 185
    vasos sanguíneos, 180
Olfato
  adaptación, 221
  clasificación, 217
  corteza olfatoria, función. *Véase* Olfatoria, corteza
  epitelio olfatorio. *Véase* Olfatorio, epitelio
  receptores de olores, 219–220
  sustancias odoríferas, 221
  transducción de señales, 219–220
  umbral de detección de olores, 220
Olfatoria
  corteza
    cinco regiones, 218, 219
    esquema, 219*f*
  discriminación, 220
  vía, 219*f*
Olfatorio
  aparato, adaptación, 221
  epitelio
    bulbos olfatorios, 218
    cavidad nasal, 219
    estructura, 218*f*
    neuronas sensitivas olfatorias, 217
      axones, 218
      dendrita, 217
      sitio, 217
Olfatorios, bulbos, circuitos nerviosos, 218*f*
Oligodendrocitos, 83–84
Olivococlear, haz, 207
Olor, receptor, transducción de señales, 219–220
Olores
  detección, anomalías, 221
  moléculas que emiten, 220
  receptores, 219–220
  umbral de detección, 220
Oncogenes, 47
Oncótica, presión, 54
Ondas transmitidas
  esquema, 207
  movimiento, cóclea, 206
Ondina, maldición, 665
OPG. *Véase* Osteoprotegerina
Opioide, transmisión nociceptiva, 171
Opioides, péptidos, 150
Opsina, 183, 184
Óptica, principios, 186
Ópticas, vías, consecuencias de las lesiones, 190–191
Óptico, polvo, 201
Optométrico de la visión, 187
Oral, glucosa, prueba de tolerancia, 437, 438*f*
Ordenador, terapias auxiliadas por, 291
Orexina, 487
Orgánico, anión, polipéptido transportador, 513
Organofosforados, 262
Orina, 715
Ortodrómica y antidrómica, conducción, 91–92
Ortostática, hipotensión, 256
Oscilaciones γ, 273
Oscuridad, adaptación a la, 194
Ósea
  conducción, 206
  médula. *Véase* Eritropoyesis

Óseo, laberinto, 200
Osicular, conducción, 206
Osmolal, 8
  concentración
    de plasma, 8
    sustancia en un líquido, 8
Osmolalidad, 8
Osmorreceptores, 310
Ósmosis
  definición, 7
  diagrama que representa, 7*f*
Osmótica
  actividad, sustancias, 8
  diuresis, 689–690
  presión, 680
    compuesto no ionizante, 8
    factores, influencia, 7
Osteoblastos, 386
Osteoclastos, resorción ósea, 387
Osteolítica, hipercalcemia, 384
Osteomalacia, 380
Osteonas, 385
Osteopetrosis, 388
Osteoporosis, 367, 389
  involutiva, 388
Osteoprotegerina, 387
Osteotendinoso, reflejo, 229
Otolitos, 201
Ovárica
  agenesia, 397
  hiperestimulación, síndrome, 332-333
Ovárica, función
    regulación, 410–412
      anticoncepción, 412
      componentes hipotalámicos, 410–411
      efectos de la retroalimentación, 411
      ovulación refleja, 412
      regulación del ciclo, 411–412
    trastornos menstruales, 412–413
Ováricas, hormonas
    acciones, 409
    aspectos químicos, biosíntesis, 406–407
    características sexuales secundarias femeninas, 408
    efectos sobre
      genitales femeninos, 407
      glándulas mamarias, 408
      órganos endocrinos, 407–408
      sistema nervioso central, 408
    estrógenos sintéticos y ambientales, 408–409
    mecanismo de acción, 408, 410
    progesterona, 409
    relaxina, 410
    secreción, 407, 409
Ovulación, 401
Oxidación, 11
Oxidativa
  desaminación, aminoácidos, 21
  fosforilación, 12
    complejo enzimático causante, 38
Óxido nítrico
  producido en las células endoteliales, 116
  sintasa, 423
  síntesis, 151
Oxífilas, células, 381
Oxigenación, reacción, 642
Oxigenada, hemoglobina, curvas de titulación comparativa de, 646*f*
Oxígeno
  administración, 654
  capacidad de distribución, tejidos, 641
  deuda, 107–108, 668
  toxicidad potencial, 654
  transporte, 641–644
Oxígeno-hemoglobina, curva de disociación, 642
    pH y temperatura, efectos, 643
Oxímetro de pulso, 629
Oxitocina, 151, 311
  acciones, músculo, útero, 313
  efectos fisiológicos, 313
  neuronas que contienen, descarga, 313
  receptores, 416
Oxitocina-secreción, neuronas, estimulación, 312

P
p53, gen, mutación, 47
$p75^{NTR}$, receptores, 93, 94
Pacini
  corpúsculo, potencial generador, 161
  corpúsculos de, 158
Paclitaxel, 40, 41
PAH. *Véase p*-Aminohipúrico, ácido
p-Aminohipúrico, ácido, 676-677
PAM. *Véase* Pulmonares, macrófagos alveolares
Páncreas
  células β, 305
  estructura, 463
Pancreática
  α-amilasa, 478
  secreción, 461–462
Pancreáticas
  enzimas digestivas, 463
  exopeptidasas, 482
  proteasas, 481*f*
Pancreático
  jugo
    alcalino, 463
    composición, 463
    contiene enzimas, 461
    regulación, 464
  polipéptido, 431
Pancreáticos, células de conductos, vías de transporte iónico, 464
Pancreatitis aguda, 463
Papila óptica, 180
Paracelular, vía, 681
Paracrina, 468
  comunicación, 54
Paracrinas, 468
Paradójico, sueño. *Véase* Sueño, movimientos oculares rápidos
Parafoliculares, células, 384
Paraganglios, 354
Parageusia, 225
Paralelas, fibras, 249
Parálisis cerebral, 236
Parasimpática
  activación, 265
  descarga colinérgica noradrenérgica, 265
Parasimpático, sistema nervioso, 258
    cuerpos celulares, 259
    organización, 258
    pares craneales, núcleo, 264
    regulación de la secreción salival, 458
    sacras, parasimpáticas, 259
Parasomnias, 276
Paratiroidea, hormona, 377, 382
    exceso, enfermedad, 383
    proteína relacionada con, 384
      efectos, 381*f*
    vías de transducción de señales, 378*f*
Paratiroidectomía, efectos, 382
Paratiroides, glándulas
    acciones, 382
    anatomía, 381
    hipercalcemia, cánceres, 384
    mecanismo de acción, 382–383
    proteína relacionada con hormona paratiroidea, 384
    PTH, síntesis y metabolismo, 381–382
    regulación de la secreción, 383
Paraventriculares, neuronas, 308
Paravertebral, ganglio, 257
Parciales
  presiones, 634
  convulsiones, 276
Parda, grasa, 27
Parestesia, 162
Parietal, célula
    agonistas, gastrina, 460
    esquema compuesto, 460*f*
Parkinson, enfermedad
    características hipocinéticas, 245
    casos familiares, 248
    forma idiopática esporádica, 247
    ganglios basales-tálamo cortical, circuito, 248*f*
    patogenia de los trastornos del movimiento, 248
    prevalencia, 247
    rigidez, tubo de plomo, 248
    síntomas, 247
    tratamiento, 247
Paroxística
  taquicardia auricular, con bloqueo, 531
  taquicardia ventricular, 532
Parto, 416
Parvocelulares, vías, 190
Patrones electrocardiográficos en serie, ilustración diagramática, 535
pAVP. *Véase* Plasmática, vasopresina
PB. *Véase* Barométrica, presión
PC. *Véase* Fosfatidilcolina
Pedúnculo cerebeloso, 248-249
  inferior, 248
  medio, 248
Pegaptanib sódico, 181
Pelo, línea del, niños y adultos, 425*f*
Pendred, síndrome, 210
Penicilina G y silibinina, intoxicación muscarínica, tratamiento, 263
Pepsinas, 481
PepT1. *Véase* Péptido, transportador 1
Péptica, úlcera, enfermedad, 458
Peptídicas, hormonas, 299
    precursores, 300
Peptídicos, formación de enlaces, 19*f*
Péptido, transportador 1, 482
Péptido natriurético tipo C, 707
Péptido YY, estructura, 472
Péptidos, 18
Pequeña conductancia, conductos de potasio (SK) activados por calcio de, 240
Pequeñas, proteínas G, 58
Perfiles, receptores de reconocimiento de, 74

Pericitos, 673
Periférica, proteína, 37*f*
    membranas celulares, 36, 37
Periférico, reflejo quimiorreceptor
    hemorragia, 595
    ondas de Mayer, 594
    ondas de Traube–Hering, 594
    vasoconstricción, 595
Periféricos, nervios
    composición, 92
    daño, 94
    sensibilidad a hipoxia y anestésicos, 93
Perilinfa, composición iónica, 205
Perinucleares, cisternas, 45
Periódica, respiración, 666
    en enfermedad, 667
Periódico, movimiento de extremidades, trastorno, 276
Periodo previo a la expulsión (PEP), 542
Periostio, 386
Peristaltismo, 504
Peritubulares, capilares, 674
Permeabilidad, 679
Permisiva, acción, glucocorticoides, 365
Peroxisoma
  receptor γ activado por el proliferador de, 442
  receptores activados de proliferación del, 40
Peroxisomas, 40
Peso corporal, 310
Pezón, estimulación, 312
PGES, expresión. *Véase* Prostaglandina sintasa, expresión
PGH_2, 30
pH, 643
  concentración de protones, 6
  curva de disociación oxígeno-hemoglobina, efectos, 643*f*
  definición, 6
Piel
  control del color, 325–326
  trastornos, 45
Pigmentarias, anomalías, 325–326
Pinocitosis, 48
Pinzamiento zonal de membrana, 49
Piramidal, neurona, 270–271
Piridostigmina, 262
  miastenia grave, tratamiento, 129
Pirimidinas
  catabolismo, 13
  componentes, 13*c*
  estructuras anulares, 12*f*
PKU, 146
Placenta
  circulación, 614
  interacciones, corteza suprarrenal fetal, 415*f*
Planum temporal, 292
Plaquetas
  agregación, 80-81
  citoplasma, 78
  factor activador, 80
  factores de coagulación, PDGF, 78, 79
  producción, regulación, 80
  receptores ADP en seres humanos, 79
  respuesta a la lesión hística, 78
Plasma
  concentración de glucosa, 22
    factores que determinan, 24–25
  concentración osmolal, 8
  concentraciones de eritropoyetina, 709
  dopamina, concentraciones, 356
  glucosa
    concentraciones, 440, 441
    homeostasis, 25*f*, 438
  hormona del crecimiento, 332
  no electrolítico, 8
  transportador de hormonas, 301
Plasmática
  membrana. *Véase* Celular, membrana
  osmolalidad
    cambios en ECF, volumen, sed, 310
    enfermedad y, 9
    relación entre osmolalidad plasmática y vasopresina, 698
    sed, relación entre, 310*f*
  renina
    actividad, 704
    concentración, 704
  testosterona, concentración en el varón, 398
  vasopresina, 699*f*
    relación entre, 698
      presión arterial, plasmática, 699
Plasmáticas
  hormonas, cambios en las concentraciones, 399
  proteínas
    actividad, fisiológica, 564, 566
    afibrinogenemia, 565
    hipoproteinemia, 565
    origen, 565
Plasmático, potasio, correlación, valor, 536*f*
Plasmáticos, lípidos, 29
Plasticidad
  corteza premotora, 238
  cortical, 169–170
Pleural, cavidad, 626
    espacio pleural, 627
      presión, 628
    pleura
      parietal, 626
      visceral, 626, 627
PLMD, 276
PMS. *Véase* Premenstrual, síndrome
Podocitos, 673
Poiquilotérmicas, especies, 316
Poli(A), cola de, 16
Polidipsia, 700
Polimodales, nocirreceptores, 158
Polipéptido YY, 446
Polipéptidos, 18
Polisinápticas, conexiones, entre neuronas aferentes y eferentes en la médula espinal, 234*f*
Polisináptico, reflejo, 234
Polisinápticos, reflejos, 229
Poliuria, 692, 700
POMC. *Véase* Proopiomelanocortina
Pontogeniculooccipitales, espigas (PGO), 275
Poroso, epitelio, 681
Portahipofisiarios, vasos, 308-310
Posganglionares, neuronas, 256
    autonómicas, 131
Positiva, bucle/asa de retroalimentación, 88
Posterior, corteza parietal, 238
Postetánica, potenciación, 286
Postranscripcional, modificación
    cadena polipeptídica, 2
    pre-mRNA, 16
    reacciones, 20
Postrema, área, 503
Postsináptica
  densidad, 120, 141
  inhibición, 126
  membrana, receptores concentrados en cúmulos, 136
  neurona
    generación del potencial de acción, 124–125
    potencial de acción. *Véase* Postsinápticos, potenciales
    PSD en la membrana, 141
    terminación presináptica, 120
Postsinápticos, potenciales
    bajo EPSP y IPSP, 123
    excitadores e inhibidores, 121–123
    sumación temporal y espacial, 125
Postura, reguladores
    sistemas
      descerebración, 241–243
      descorticación, 243
    vías del tronco del encéfalo que intervienen
      lateral, 240–241
      medial, 239–240
Potasio, iones
    cambios en la conductancia de la membrana, 88
    diferencia de concentración, iones de sodio, 88
    neuronas motoras espinales de los mamíferos, 10
    potencial de equilibrio, 10
    potencial de membrana, 10
    transporte activo, 54*f*
Potasio/cloruro, cotransportador, 46
Potencial de acción
  cambios en la excitabilidad durante, 90–91
  conducción, 87, 91
  dendritas, 125
  fibras nerviosas auditivas, 207
  flujos iónicos durante, 88–89
  generación en neurona postsináptica, 124–125
  músculo cardiaco, 110–111
  respuesta eléctrica, 102
  todo o nada, 89–90
Potenciales de unión, 130
PPAR, 40
PRA. *Véase* Plasmática, renina, actividad
Pralidoxima, 262
PRC. *Véase* Plasmática, renina, concentración
pre-Bötzinger, complejo, 658
    células marcapasos, 658
Precoz
  desarrollo sexual, clasificación, 399
  seudopubertad, 399
Precoz y tardía, pubertad
    menopausia, 400–401
    precocidad sexual, 399–400
    pubertad tardía o ausente, 400
Precursoras, proteínas, 427
Prednisona
  miastenia grave, tratamiento, 129
  síndrome de Lambert–Eaton, 130
  tratamiento, MS, 86
Preganglionares, neuronas, 256
Pregnenolona, 360
Premadurez, retinopatía de, 654
Prematuros, latidos, corazón, 531-532
Premenopáusicas, 485
Premenstrual, síndrome, 413
Premotora, corteza, 238
pre-mRNA, modificación postranscripcional, 16

Preproencefalina, 357
Prepro-oxifisina, 311, 312
Prepropresofisina, 311
PreproPTH, 381
Presináptica, inhibición
    comparación de neuronas que producen, 126*f*
    efectos, potencial de acción, iones de calcio, 127*f*
    facilitación, 126*f*
Presinápticas, terminaciones nerviosas, ciclo de vesículas sinápticas pequeñas en, 122*f*
Presináptico, receptor, 136
Presión positiva continua, vías respiratorias, 276
Prestina, 207
PRH, 314
Primaria
  discinesia ciliar, 42
  insuficiencia suprarrenal, 375
  proteína, estructura, 18
Primaria, corteza motora, 236–238
    homúnculo motor, 237
    organización celular, 237
    técnicas de imágenes, mapeo, 237–238
    ubicación, 236–237
Primaria, corteza visual, 191–192
    capas, 191
    células nerviosas, 191
    columnas, dominio ocular, 191–192
    conexiones con las áreas sensitivas, 192
    distribución, cerebro humano, 192
    orientación, columnas, 191
    proyecciones visuales, 192
    respuestas de las neuronas, 191
Primario
  hiperaldosteronismo, 374
  plexo, 308
  potencial provocado, 271
Primarios
  colores, 193
  mensajeros, 56
Primeros mensajeros, 55
Primordiales, folículos, 400
Principal, secuencia, 20
Principales
  células, 674
  enzimas digestivas, 462
Proarrítmico, 534
Proenzimas, 481
Profunda, estimulación cerebral
    ataxia, tratamiento, 252
    enfermedad de Parkinson, tratamiento, 247
Profundo y visceral, dolor, 165–166
Progesterona, biosíntesis, 409
Proglucagon mayor, fragmento, 443
Programada, muerte celular. *Véase* Apoptosis
Progresiva, movilidad, 422
Prolactina
  acción, 333, 334
  componentes, 333
  funciones, 323
  hormona
    inhibidora, 314
    liberadora, 314
  secreción, regulación, 334–335
  vida media, 333
Proliferativa, fase, 403*f*
Proopiomelanocortina, 487
  biosíntesis, 325
Propioceptores, 157
Prorrenina, 702
Prosopagnosia, 294
Prostaciclina, 596
Prostaglandina H_2, 30
Prostaglandina sintasa, expresión, 674
Prostaglandinas, 422
  farmacología, 31
  síntesis, 30
Próstata, 419
Prostático, antígeno específico, 423
Proteasa, receptor-2 activado por (PAR-2), activación, 160
Proteína
  alimentos con gran contenido de, 502
  cinasa, 56
    cáncer, 57
    mamíferos, señalización celular, 56
  transferrina, 485
Proteína G
  receptor oxitocínico acoplado, 313
  receptores acoplados a, 136, 183, 223, 333
    anomalías por mutaciones con pérdida o ganancia, 64, 65*f*
    estructuras, 60
    fármacos blancos, 60
    ligandos, 59
    subtipos, 259
Proteínas, 491, 645
  aminoácidos encontrados en, 19
  composición, 18
  degradación
    producción, equilibrio, 20–21
    ubiquitinación y, 20–21
  digestión, 481–482
  estructura, 18–19
  fase aguda, 81, 512
  membrana celulares, 36, 37
  músculo estriado, 97
  plegamiento, 20
  procesamiento, estructuras celulares que participan, 46
  traducción, retículo endoplásmico rugoso, 45*f*
  ubiquitinación, 20
Proteínas, síntesis
    activación, 56
    definición, 19
    mecanismo, 19–21
    retículo endoplásmico, 20*f*
    RNA, 16, 19–20
Proteínicos, enlaces, con lípidos de la membrana, 37*f*
Protodiástole, 540
Protones, transporte, 12
Protooncogenes, 47
Protopático, dolor, 159
Protoplásmicos, astrocitos, 95
Protuberancia, reticuloespinales de, postura, 240
Proximal, túbulo
    contorneado, 673
    Na^+, mecanismo de reabsorción, 682*f*
    reabsorción de solutos, 683
Proyección visual en el cerebro humano, 193*c*
PRR, 74
Prurito, 159, 160
PSA. *Véase* Prostático, antígeno específico
PSD. *Véase* Postsináptica, densidad
Psicosocial, enanismo, 334
Psilocina, 149
PTH. *Véase* Paratiroidea, hormona
PTHrP. *Véase* Paratiroidea, hormona, proteína relacionada con
Pubertad, 398
  regulación del inicio, 398–399
Pulmón
  aire alveolar, 634–635
  anatomía, 621–627
  aparato respiratorio, 635*f*
  bronquios, 623
  capacidad de difusión, 635
  capacidades, 629
  complejidad, 619
  curva de presión-volumen, 630, 631*f*
  distensibilidad, 629–632
  flujo sanguíneo, 632–633
  funciones
    endocrinas, 638
    metabólicas, 638
  intercambio de gases, 634–635
  membrana alveolocapilar, difusión a través de, 635
  músculos de la respiración, 626
  parénquima. *Véase también* Alveolar, vía respiratoria
  perfusión, 636
  pleura, 626–627
  PO_2 y PCO_2, valores, 642*f*
  presiones parciales, 634
  receptores, 664
  regiones del aparato respiratorio, 621
  respuestas mediadas por receptores, 664
  sangre y linfa, 627
  sustancias biológicamente activas metabolizadas, 638*c*
  transporte de gas, 641–655
  ventilación, 632–633, 636
  vías respiratorias, 621–622, 624
    alveolares, 624–625
Pulmonar
  fibrosis, 631*f*
  hipertensión, 637
  quimiorreflejo, 664
  volumen, 629
Pulmonar, circulación, 627, 628, 636–638
    flujo, 636
    fuerza de gravedad, 636
    presión, 636
    razón ventilación/perfusión, 636–637
    regulación del flujo sanguíneo pulmonar, 637–638
    sangre, vasos, pulmonares, 636
    volumen, 636
Pulmonares
  arterias y venas, 637*c*
  macrófagos alveolares, 625
Pulso, 542
  oxímetro de, 629
Punto de quiebre, 663
Puntuales, mutaciones, 14
Pupilares, reflejos, a la luz, 188
Purina, trifosfato de adenosina, 473
Purinas
  componentes, 13*c*
  estructuras anulares, 12*f*
Purkinje
  células, 249
  fibras, 522*f*
  sistema, 521

Q
QRS, vector, 528
QT largo, síndrome, 113
Quelantes, 246
Quenodesoxicólico, ácido, 465
Quilomicrones, 29
  residuos, 29
Química
  neurotransmisión
    EPSP, 259
    sinapsis, 259
  transmisión, de las uniones
      acetilcolina, 259
      neurotransmisión colinérgica, 259
      neurotransmisión noradrenérgica, 260, 264
      noradrenalina, 259
      transmisores no adrenérgicos, no colinérgicos, 264
Química o eléctrica, sinapsis
    comunicación de una célula a otra, 119
    hendidura sináptica, 119
Químico, gradiente, 7
Químicos
  mecanismos reguladores, 659
  mediadores
    acción sobre receptores, 136
    neurotransmisores y neuromoduladores, 136
    respuesta al daño de los tejidos, 165*f*
  mensajeros
    comunicación intercelular, vía, 54
    mecanismos de acción, 55–56
    receptores para, 55
    reconocimiento, células, 55
    tipos, 54
  nocirreceptores sensibles, 158
Quimiocina, 72
Quimiocinas, receptores, 72
Quimiorreceptores, 157, 217, 659
  bulbares, 661
  zona emetógena, 503
Quimo, 498
Quirúrgico, tratamiento
    enfermedad de Parkinson, 247
    gigantismo y acromegalia, 328
Quística, fibrosis, 624
    regulador de conductancia transmembrana, 624
      conducto, 467

R
Radiación, 318
Ralfinamida, 164
Raloxifeno, 409
Rama, bloqueo, 530
Ramelteon, 279
Ramos grises comunicantes, 257
Ranibizumab, 181
RANKL. *Véase* Receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κB
Rápido, dolor, causas, 159
Raquídeo, choque, 235
Raquitismo, 380
RAS, 271
Rasagilina, MSA, tratamiento, 256
Rayleigh, ajuste, 194
Raynaud
  enfermedad, 264
  fenómeno, 264
Rebosamiento, incontinencia por, 695
Rebote, fenómeno, 252
Recaptación
  catecolaminas, 146
  definición, 137
  noradrenalina, 137
Receptiva, relajación, 502
Receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κB, 387
Receptor y ligando, interacción, 55
Receptores. *Véanse también receptores específicos*
  acoplados a la proteína G, 136
  desensibilización, 137
  ionótropos, 136
  membrana postsináptica, 136
  metabótropos, 136
  nervios terminales nociceptivos no mielinizados, 160*f*
  neurotransmisores y neuromoduladores, 136
  presináptico, 136
  proteína G, enfermedades, 64
  transmisores, 136, 137
Recíproca, inervación, 232, 657
Recto
  distensión, 506
  respuesta, distensión, 506*f*
Recuperación, calor de, 108
Reducción, 11
5α-Reductasa, deficiencia, 397
Referido, dolor, 166
Refleja
  distrofia simpática, 164
  ovulación, 412
Reflejos
  estímulo, 228
  integración medular, 234–236
  propiedades generales, 228
Reflujo gastroesofágico, enfermedad, 501
Refracción, 186
  poder de, 186
Refractario, periodo, 91
Reguladores, elementos, 14
Relajación, volumen de, 630
Relajada(R), configuración, 642
Relaxina, 328
REM, sueño. *Véase* Sueño, movimientos oculares rápidos
Renal
  acidosis tubular, 693
  célula principal, 691*f*
  circulación, 676
  fisiología, 671
  flujo plasmático, 676
  hipertensión, 706
  insuficiencia, aguda, 548
  médula, células intersticiales, 674
  presión intersticial, 675
  transporte, glucosa, 683*f*
  umbral, 682
Renal, función, 673–693
    acidosis, 693
    acuaporinas, 685
    anatomía funcional, 673–676
    asa de Henle, 685–686
    autorregulación del flujo sanguíneo renal, 678
    cápsula, 675
    circulación renal, 676–678
    consumo de oxígeno, 678
    control
      anómalo del ion sodio, 693
      reflejo, 694–695
    diluir, capacidad, 692–693
    diuresis
      de agua, 691
      osmótica, 689–690
    diuréticos, 692
    efectos
      corticoesteroides suprarrenales, 690–691
      desaferentación, 695
      desnervación, 695
      humorales, 691
      transección de la médula espinal, 695
      trastornos de la función renal, 692–693
    eliminación de agua libre, 690
    equilibrio glomerulotubular, 684–685
    excreción de agua, regulación, 691
    filtración glomerular, 678–681
    flujo plasmático, 676–677
    fracción de filtración, 680
    función
      tubular, 681–690
      urea, 688–689
    funciones de los nervios renales, 677–678
    inervación de los vasos renales, 675–676
    intoxicación hídrica, 691
    linfáticos, 675
    mecanismo
      contracorriente, 687–688
      transporte de la glucosa, 683
    mecanismos de reabsorción y secreción tubulares, 680
    nefrona, 673–674
    pérdida de concentración, 692–693
    permeabilidad, 679
    presión
      hidrostática, 680
      osmótica, 680
      vasos renales, 677
    reabsorción
      glucosa, 682–683
      iones sodio, 681–682
    regulación de la excreción
      ion sodio, 690–691
      potasio, 691–692
    regulación del flujo sanguíneo renal, 677
    relación de la concentración, 690
    retroalimentación tubuloglomerular, 684–685
    tamaño del lecho capilar, 679–680
    tasa filtración glomerular (GFR), 678–679
      cambios, 680–681
      control, 679
    transporte
      activo secundario, otros ejemplos, 683
      agua, 685
      PAH, 683–684
    túbulo
      distal, 686
      proximal, 685
    túbulos colectores, 686–687
    uremia, 693
    vasos sanguíneos, 674–675
    vejiga, 693–695
      llenado, 693
      vaciamiento, 693–694
Renal, secreción de H^+, 711–714
    cambios del pH, 713

    destino, 712
      del hidrogenión en la orina, 712
    excreción de bicarbonato, 714
    factores que afectan la secreción de ácido, 714
    intercambiador de Na–H, 711
    líquidos corporales, principales amortiguadores, 716*c*
    pH de los líquidos corporales, 715
    reacciones con amortiguadores, 712–713
    secreción de amoniaco, 713
Renina
  secreción
    factores, 706*f*
    regulación, 705–706
  sustrato, 702
    aminoterminal, 703
Renina y secreción de aldosterona, 372–373
Renina-angiotensina, sistema, 702–706
    acciones de las angiotensinas, 704
    angiotensinógeno, 702
    enzima convertidora de angiotensina y angiotensina II, 702–703
      metabolismo, 704
      receptores, 704–705
    manipulación farmacológica, 703
    regulación de la secreción de renina, 705–706
    renina, 702
    resumen, 701*f*
    sistemas renina-angiotensina de los tejidos, 704
Renorrenal, reflejo, 676
Replicación, 14
Reposo, calor, 108
Reposo, potencial de membrana en, 87–88
    células ciliadas, 203
    músculo cardiaco, 110
Representacional y categórico, lesiones de los hemisferios, 291
Reproductor, aparato, anomalías, 413
Reserpina, 147
Residual, volumen, 629
Respiración, 619
  aferentes de los propioceptores, 664–665
  anomalías respiratorias, 666
  capacidades pulmonares, 629
  control nervioso de la respiración, 657–658
  control químico, 659*c*
    respiración, 659–663
  control y resultado, 619
  cuantificación de los fenómenos, 628–629
  cuerpos carotídeos y aórticos, 660–661
  curvas de presión/volumen, 631
  deficiencia de oxígeno, respuesta ventilatoria, 662
  diferencias en la ventilación, 633–634
  dióxido de carbono, respuesta
    efecto de hidrogeniones, 663
    efectos de hipoxia en la curva de, 662–663
  distensibilidad de los pulmones, pared torácica, 629–632
  efectos
    ejercicio, 666–669
    sueño, 665–666
  equilibrio acidobásico, respuestas ventilatorias a los cambios, 661–662
  espacio muerto, 633–634
  espiración, 627–628
  estimulación de los barorreceptores, efectos respiratorios, 665
  flujo sanguíneo, 632–633
  influencias
    no químicas en la respiración, 664–666
    pontinas y vagales, 658
  inspiración, 627–628
  movimiento, 626*f*
  músculos, 626*f*
    de la respiración, 626
  al nacer, 615–616
  oxígeno, 649–650
  pared torácica, 629–632
  pulmones, respuestas mediadas por receptores, 664
  quimiorreceptores en el tallo encefálico, 661
  reflejos viscerales, componentes respiratorios, 665
  regulación, 657–669
    actividad respiratoria, 658–659
  resistencia de vías respiratorias, 631
  respuestas ventilatorias al dióxido de carbono, 662
  sistemas
    bulbares, 658
    de control, 657–658
  tensión superficial alveolar, participación del agente tensioactivo, 631–632
  tos y estornudo, 664
  trabajo de la respiración, 632
  ventilación, 632–633
  volúmenes pulmonares, 629
Respiratoria
  acidosis, 647, 662, 714, 716
  alcalosis, 647, 661
  compensación, 648–649, 716
  explosión, 68
Respiratorio
  centro, estímulos que lo afectan, 659*c*
  cociente, 489
    de intercambio, 489
  control, generador del patrón de, 658
  músculo, 626, 632
  volumen por minuto, 629
Respiratorio, aparato, 638*f*
    alveolos, vías, 621
    conductoras, vías, 621
    curvas de presión/volumen, 630*f*, 631*f*
    presiones parciales de gases, 635*f*
    regiones, 621
    zona superior o alta, 621
Reticular, sistema activador, 271
Reticuloendotelial, sistema, 69
Reticuloespinales
  de protuberancia, postura, 240
  haces, 240
Retina
  cambios que desencadenan potenciales de acción, 182
  capa de receptores, 180
  capas, 178
  células ganglionares
    proyecciones, cuerpo geniculado lateral derecho, 190*f*
    respuesta a la luz enfocada, campos receptivos, 185
    tipos, 190
  componentes nerviosos del área, fuera de la fóvea, 179*f*
  epitelio pigmentado, 180
  melanopsina, 185
  transformación de la información visual, 185
  vasos sanguíneos, 180
Retinal, 183
Retinohipotalámicas, fibras, 278
Retinoide, receptor X, 348
Retinopatía diabética, 449
Retirada, reflejo, 234
Retroalimentaria, inhibición, 250
Retroalimentario, control
    principios, 303–304. *Véase también* Hormonas
    retroalimentación, ejes endocrinos, 303*f*
Retrógrada, amnesia, 285
Retrógrado, transporte, 87
Retrolental, fibroplasia, 654
R-flurbiprofeno, tratamiento en enfermedad de Alzheimer, 289
Rianodina, receptor, 103
Ribonucleico, ácido
    DNA y, diferencias, 14
    función, síntesis de proteínas, 16
    producción de DNA, 16
    tipos, 16
Ribosomas, 46
Rigidez
  cadavérica, 108
  muscular, 108
Riluzol, 140
  ALS, tratamiento, 240
Riñones
  autorregulación, 678
  cargas de ácido que produce el metabolismo, 715*f*
  células de los túbulos proximales, secreción de ácido, 712*f*
  depuración plasmática por, 678
  intercambiadores de contracorriente, 689
  mantenimiento del equilibrio acidobásico, 711
  producción de amoniaco, 713
  túbulo distal, 466
Rituximab, MS, tratamiento, 86
Rizotomía dorsal selectiva, CP, tratamiento, 236
RMIC. *Véase* Renal, médula, células intersticiales
RMV. *Véase* Respiratorio, volumen por minuto
RNA. *Véase* Ribonucleico, ácido
tRNA, aminoácido, 19
tRNA, complejo aminoácido-adenilato, 19
Rodopsina, 183
  estructura, 184*f*
Rotación, aceleración, respuesta, 211
Rotuliano, reflejo, 229
RPF. *Véase* Renal, flujo plasmático
RQ. *Véase* Respiratorio, cociente
Rubroespinal, haz, 241
Ruffini, corpúsculos de, 158
Rugoso, retículo endoplásmico, y traducción de proteínas, 45*f*
Ruido, hipoacusia inducida por, 210
RV. *Véase* Residual, volumen

S
SA, nodo. *Véase* Sinoauricular, nódulo
Sabor amargo, 224
Sabores, detección, anomalías, 225
Sacarosa, 478
Saciedad, factor de, 487
Salinos, catárticos, 468
Saliva, 456

- Salival
  - amilasa α, 478
  - secreción, 456–457
    - regulación, 458*f*
- Salivales, glándulas, 456
- Saltatoria, conducción, 91
- Sangre
  - amortiguamiento, 645–647
  - anastomosis arteriovenosas, 572
  - angiogénesis
    - factor de crecimiento endotelial vascular, 573
    - vasculogénesis, 573
  - arterias y arteriolas, 570
  - capilares, 570–572
    - activos e inactivos, 581–582
  - circulación
    - capilar, 579
    - linfática
      - función, 584
      - linfáticos iniciales que drenan, 584*f*
      - vasos linfáticos, 584
    - venosa, 582–583
  - contenido de gas, 642
  - distribución, 645
  - efecto de la gravedad, 578
  - endotelio, 569
  - eritrocitos
    - características, 557, 559
    - fibrillas de fibrina, 559*f*
    - formación y destrucción, 559*f*
  - flujo, 632–633, 676–677
    - laminar
      - constricción, efecto, 574
      - número de Reynolds, 574
      - probabilidad de turbulencia, 574
      - velocidad, 574
    - sanguíneo
      - ciclo cardiaco en el perro, 577*f*
      - presión, velocidad, 577
  - fórmula de Poiseuille–Hagen, 575
  - fuerzas de cizallamiento, 574
  - genes, 574, 575
  - hemoglobina
    - carboxihemoglobina, 559
    - catabolismo, 559–560
    - en feto, 559
    - metahemoglobina, 558–559
    - oxihemoglobina, 557–559
    - síntesis, 559
  - hemostasis
    - anticoagulación, mecanismo, 567–568
    - anticoagulantes, 568–569
    - mecanismo de coagulación, 566–567
    - respuesta a la lesión, 565
  - leucocitos, elementos celulares, 556, 557*c*
  - ley de la Laplace
    - corazón dilatado, 577
    - curvatura de la víscera, 576
    - presión transmural, 576
    - tensión superficial, 577
  - ley de Ohm, 573
  - linfa, 569
  - linfáticos, 572
  - medición de la presión sanguínea
    - energía cinética, 578–579
    - fisiopatología, 579
    - principio de Bernoulli, 578–579
  - medición del flujo sanguíneo, 573
  - medidores de flujo Doppler, 573
  - médula ósea
    - células madre hemopoyéticas, 556
    - células sanguíneas, 556
  - método auscultatorio
    - manguito, esfigmomanómetro, 579
    - ruidos de Korotkoff, 579
  - músculo liso vascular
    - contracción y relajación, 569
    - mecanismo de cerrojo-puente, 569
  - plaquetas, 557
  - plasma, 564–565
  - presión arterial sanguínea
    - presión
      - arterial, curva, 578*f*
      - diastólica, 578
      - sistólica, 578
  - presión capilar, 580
    - coeficiente de filtración capilar, 581-582
    - fuerzas de Starling, 581
    - gradiente de presión
      - hidrostática, 581
      - osmótica, 581–582
    - gradientes de presión, 582
    - intercambio limitado por el flujo, difusión, 582
    - líquido intersticial, 581–582
  - presión crítica de cierre, 576
  - presión de perfusión efectiva, 573
  - presión sanguínea arterial, 579, 581*f*
  - presión y flujo venosos, 582
    - bomba
      - muscular, 583
      - torácica, 583
    - efectos del latido cardiaco, 583
    - embolia gaseosa, 583
    - medición de la presión venosa, 583–584
  - principios físicos, 573–574
  - proteínas plasmáticas
    - actividades fisiológicas, 565, 566
    - afibrinogenemia, 565
    - hipoproteinemia, 565
    - origen, 565
  - resistencia periférica, 573
  - ser humano, osmolalidad, 303
  - tiempo de tránsito, 580
  - tipos sanguíneos
    - aglutinógenos, 564
    - enfermedad hemolítica del recién nacido, 564
    - grupo Rh, 564
    - herencia de los antígenos, 562–564
    - reacciones a la transfusión, 561–562
    - sistema ABO, 560–561
  - valores de PO_2 and PCO_2, 642
  - vasos
    - de capacitancia, 577
    - de resistencia, 577
  - velocidad promedio, 574–575
  - vénulas y venas, 572
  - viscosidad y resistencia
    - efecto de los cambios, 576*f*
    - hematócrito, 575–576
  - volumen del líquido intersticial, 584
    - constricción precapilar, 584
    - elefantiasis, 585
    - linfedema, 585
- Sanguíneo, tipo
  - aglutinógenos, 564
  - enfermedad hemolítica del recién nacido
    - hemorragia maternofetal, 564
    - hidropesía fetal, 564
    - kernícterus, 564
  - grupo Rh, 564
  - herencia de los antígenos, 562–564
  - reacciones a la transfusión, 561–562
  - sistema ABO
    - aglutinación, eritrocitos, 561, 563*f*
    - aglutinación, reacciones, 561
    - aglutininas, 561
    - antígeno H, 560–561
    - antígenos A y B, 560–561
- Sarcómera, 99f
- Sarcotubular, sistema
    - componentes, 100, 101
    - sistema T, 101
- SBP, 302
- SCFA. *Véase* Cadena corta, ácidos grasos de
- Schwann, células, 83–84
- SCI, 235
- SDA. *Véase* Específica, acción dinámica
- Secretora, inmunidad, 78, 483
- Secundaria, insuficiencia suprarrenal, 375
- Secundarias
  - características sexuales, 425
  - proteínas, estructura, β-láminas, 18–19
- Secundario
  - hiperaldosteronismo, 374
  - transporte activo, 53–54
- Sed, 310
- Segmentación, contracciones, 504
- Segundo mensajero
  - AMP cíclico, 60–61
  - cambios a corto plazo en la función celular, 55
  - diacilglicerol, 59–61
  - efecto en secreción de aldosterona, 374-375
  - efecto Na,K-ATPasa, bomba, actividad, 53
  - fosforilación, 55–56
  - ion calcio intracelular, 56–58
  - regulación, secreción de aldosterona, 375
  - trifosfato de inositol, 59–60
- Selectinas, 42, 68
- Selectivos, moduladores del receptor de estrógenos, 409
- Sellado, zona de, 387
- Semántica, memoria, 284
- Semen humano, composición, 422
- Seminífero, epitelio, 421
- Seminíferos, túbulos, 419
    - disgenesia, 397
- Senil
  - degeneración macular, 180, 181
  - demencia, 289
- Seno enfermo, síndrome, 529
- Sensibilización y habituación, 286
- Sensitiva, área de asociación, 169
- Sensitivas
  - fibras nerviosas, clasificación numérica, 92
  - modalidades, 158*c*
- Sensitivos, receptores
    - oído, 202
    - transductores, 157
- Sensorial
  - codificación
    - definición, 161
    - exploración neurológica, 163
    - intensidad de la sensación, 162, 163
    - modalidad, 161–162
    - ubicación, 162
  - homúnculo, 168

Señal
  hipótesis, 20*f*
  partícula de reconocimiento, 20
  peptídica, 20
Señales, transducción
    receptores de olores, 219–220
    receptores del gusto, 223–224
    vía JAK–STAT, 63, 64
Ser humano
  ácidos biliares, 465
  lútea, estructura, 410*f*
  paratiroides, sección, 381
Seres humanos, conducto hepático de bilis, 512*c*
SERM. *Véase* Selectivos, moduladores del receptor de estrógenos
Serotonina, 148, 504
  inhibidores de recaptación de, 149
Serotoninérgicas, sinapsis, 149
Serotoninérgicos, receptores, 148, 149
    clases, 148
    farmacología, 149
    funciones, 148, 149
Serpentinos, receptores. *Véase* Proteína G, receptores acoplados a
Sertoli, células, 419
Setas venenosas, intoxicación por, 263
Seudocolinesterasa, 144
Seudohermafroditismo femenino, 396
Seudohipoparatiroidismo, 64, 382
Sexual
  diferenciación, 396*f*
  excitación, 404
  hormona, globulina transportadora de, 301
Sexuales
  cromosomas
    anomalías, 398*f*
    falta de disyunción, 396
  diferenciación y desarrollo, 392
  esteroides
    globulina transportadora, 424
    mujeres, 407*f*
  hormonas, 391, 419
SFO. *Véase* Subfornical, órgano
SGLT. *Véase* Sodio, glucosa transportador dependiente de
SHBG, 302
Shy–Drager, síndrome, 256
SIADH. *Véase* Síndrome de hipersecreción “inadecuada” de la hormona antidiurética
Siete hélices, receptores. *Véase* Proteína G, receptores acoplados a
Siggaard–Andersen, nomograma de la curva, 718
Simpática
  activación, 265
  descarga noradrenérgica, 265
  inervación, 263
Simpáticas, proyección de fibras preganglionares y posganglionares, 257
Simpático, ganglio paravertebral, 257
Simpático, sistema nervioso
    división toracolumbar del SNA, 256
    proyección de fibras preganglionares y posganglionares simpáticas, 257*f*
Simpaticomiméticos, 147
  fármacos, tratamiento del síndrome de Horner, 263
Simporte, 480
Sinapsis
  comunicación de una célula a otra, 119
  corteza del cerebro y el cerebelo, 120
  estructura anatómica, 120
  facilitación, 126
  inhibición
    cerebelo, 127
    postsináptica, presináptica, 126
    sistemas inhibidores, 126–127
  neurona motora, 120–121
  transmisión del potencial de acción, 119
Sináptica
  fisiología, 138
  plasticidad, y aprendizaje, 286
  transmisión, 119
  vesícula, fijación y fusión en las terminaciones nerviosas, 122
Sinápticas
  uniones, transmisión eléctrica, 123
  vesículas
    tipos, 120
    transporte, axón, 120–121
Sináptico
  botón, micrografía electrónica, 120*f*
  retraso, 122
Sinápticos, elementos, funciones, 120–121
Sinaptobrevina, toxina botulínica, 123
Sinaptosoma, proteína propia del (SNAP–25), toxina botulínica, 123
Sincitiotrofoblasto, 414
Síndrome de hipersecreción “inadecuada” de la hormona antidiurética, 700
Sindrómica, sordera, 210
Sinemet, tratamiento de enfermedad de Parkinson, 247
Sinoauricular, nódulo, 521
    potencial de membrana, 523*f*
Sintropinas, 101
Sinusal
  arritmia, 529
    varón joven, sujeto de edad avanzada, 529
  bradicardia, 529
Sistema mediador, inmunidad adquirida, 69–70
Sistémica, lesión respuesta, 80–81
Sistólica
  disfunción, 547
    efecto, 549*f*
  insuficiencia, 540
  presión, 539
SNC, lesiones, vía somatosensitiva, 170
SNC. *Véase* Central, sistema nervioso
SOCC, 57
Sodio
  cloruro de, gusto sensitivo, 223
  iones
    cambios en la conductancia de la membrana, 88
    diferencia de concentración, iones de potasio, 88
    neuronas motoras espinales de los mamíferos, 10
    transporte activo, 54*f*
  transportador de glucosa dependiente de, 480
Sodio-hidrógeno, intercambiador, 466
Sodio-potasio, adenosina trifosfatasa (Na, K-ATPasa)
    bomba electrógena, 52
    heterodímero, 52
    hidrólisis de ATP, 49
    regulación, 53
    sitio de unión para los iones, 53*f*
    subunidades α y β, 51–53
Solutos, cifras normales de depuración, 679
Somática, actividad motriz, 227
Somáticas, células, división, 14
Somático, sistema nervioso, 257*f*
Somáticos, cromosomas, 392
Somatomedinas
  factores polipeptídicos de crecimiento, 327
  principales circulantes, 327
  relaxina, isoformas, 328
Somatomotor, sistema nervioso, y SNA, diferencia, 264
Somatosensitivas, vías, 166
    efectos de lesiones del SNC, 170
    haz espinotalámico ventrolateral, 169
    plasticidad cortical, 169, 170
    vía del cordón dorsal, 167–169
Somatostatina, 150, 151, 431, 472
  acromegalia, 328
  inhibidor, 472
Somatotópica, organización, 167–169
Somatotropas, 324
Sonambulismo, 276
Sonámbulo, 276
Sonido
  definición, 203
  frecuencias, audibles para el ser humano, 205
  localización, 209
  ruido, tono, 203
  transmisión, 206
Sonido, ondas de
    amplitud, 205*f*
    características, 205*f*
    conducción, 206
    definición, 203
Soplos, 544
Sordera, 209
  conductiva, 209
  formas, 210
  modalidades monógenas, 210
  neurosensorial, 209
SRP, 20*f*
SSRI, 149
StAR, proteína. *Véase* Esteroidógena, proteína reguladora aguda
Stokes–Adams, síndrome, 529
Subcorticales, estructuras y navegación en humanos, 294
Subfornical, órgano, 704
Submucoso, plexo, 473
Sueño
  apnea obstructiva, 667
  efectos, 665–666
  importancia, 275
  trastornos, 276
Sueño, etapas
    distribución, 275
    NREM, 273–274
    REM, 273
      imágenes PET, 275
      movimientos oculares, rápidos, 280
      ondas EEG durante, 274
      potenciales fásicos, 275
Sueño, movimientos oculares rápidos, 273, 666
    imágenes PET, 275
    movimientos oculares, rápidos, 280
    ondas EEG durante, 274
    potenciales fásicos, 275
Sueño-vigilia
  ciclo, 272

Sueño-vigilia, ciclo (*cont.*)
    circuito talamocortical, 273
    EEG y actividad muscular durante, 274
    etapas del sueño, 273
    ritmo α, 272-273
    ritmo β, 273
  estado
    mecanismos neuroquímicos que fomentan, 278
      actividad recíproca, 279–280
      formación reticular, 278-279
      GABA, 280
      histamina, 280
      melatonina, 280
    melatonina, 280
    transiciones entre, 278
Superficial, tensión, 624
Superior
  neurona motora, lesión, 233
  pedúnculo cerebeloso, 248
Superiores
  colículos, 196
  neuronas motoras, 239, 240
    lesión, 240
Suplementaria, zona motora, 238
Supraquiasmáticos, núcleos (SCN), actividad circadiana, 278
Suprarrenal
  corteza
    biosíntesis hormonal, 359
    constituyentes, 354
    funciones, 353
    hipofunción, efectos, 374–376
    hormonas corticosuprarrenales. *Véase* Suprarrenal, hormona
  glándula, médula y zonas de la corteza, 355
  hormona
    adultos, 360*c*
    clasificación, 359
    diferencias entre especies, 359–360
    esteroides. *Véase* Esteroides
      secretados, 359
    estructura básica, 358
    tipos, 358
  insuficiencia, 365, 375
  médula
    durante la vida fetal, 354
    ganglio simpático, 353
    hormonas, 353
    morfología, 354–355
    regulación de la secreción, 358
    secreción, 353
Suprarrenalectomía, 371
Suprarrenales, enzimas esteroidógenas, nomenclatura, 362
Supresora, franja, 243
Sustancia negra, 244
Sustancia P, 150, 473

T
T, conductos, 522
T, linfocitos
    inmunidad adquirida, activación, 71, 74
    polipeptídicos circulantes, 76
    proteínas CD4 y CD8, 76
    receptores
      complejos proteína del MHC-péptido, 76
      heterodímeros, 76
    sitios de bloqueo congénito de la maduración, 80*f*
    tipos, 69
T_3. *Véase* Triyodotironina
T_4. *Véase* Tiroxina
Tabes dorsal, 695
Táctil, agnosia, 162
Talámico, dolor, síndrome de, 170
Tálamo
  división 269
  funciones, 269
  núcleos
    de relevo sensitivo, 270
    ventral anterior y ventral lateral, 270
Talamocortical, circuito, 273
Talamoestriatal, vía, 244
Tamoxifeno, 303, 409, 417
Taquicardia, 529
Taquicardias, 529
Taquipnea, 649
Tardía, discinesia, 246
TBG, concentración, hormonas tiroideas, 344*c*
TBI, 284
Teca interna, 401
  células, interacciones, 407*f*
Tejidos, valores de PO_2 y PCO_2, 642
Temblor de intención, 252
Temperatura, 643
  efectos, curva de disociación oxígeno-hemoglobina, 643*f*
Temporal, lóbulo, memoria, 285*f*
"Temporizador de fosfato", 55
Tenotomía, tratamiento, CP, 236
Tensa (T), configuración, 642
Tensioactivas, proteínas, 623, 632
Tensioactivo, agente, 624, 632
Terciaria
  insuficiencia suprarrenal, 375
  proteína, estructura, 19
Térmica, regulación, 316–320
    mecanismos, 318–319
Térmico, gradiente, 318
Térmicos, nocirreceptores, 158
Termodilución, 545
Termogénesis por actividad que no es ejercicio, 488*f*
Termorreceptores, 157, 159, 160
  umbral para la activación, 161
Termorreguladoras, respuestas, en seres humanos, 318–319
Testicular, función, anomalías
      criptorquidia, 428
      hipogonadismo masculino, 428
      hormonas y cáncer, 428
      tumores secretores de andrógenos, 428
Testículo
  feminizante, síndrome, 397
  humano, 420*f*
Testículos
  descenso, 428
  función endocrina
    acciones, 424–425
    características sexuales secundarias, 425
    efectos anabólicos, 425
    inhibinas, 427
    mecanismo de acción, 425–426
    producción testicular de estrógenos, 426–427
    retroalimentación esteroidea, 427
    secreción, 424
    testosterona, aspectos químicos y biosíntesis, 423–424
    transporte y metabolismo, 424
Testosterona, 419, 425
  biosíntesis, 424
  17-cetoesteroides, metabolitos, 425*f*
  esquema, 426
  secreción, 424
Testosterona–receptor, 426
Testotoxicosis, 64
Tetania, 106
  hipocalcémica, 377-378
Tetánica, contracción, 104–105
Tetánica y botulínica, toxinas, 123
Tetánico, toxoide, vacuna, 123
Tetrabenazina, 246
TG. *Véase* Triglicéridos
TGFα, 54
Tiazolidinedionas, 442
Tibial, distrofia muscular, 100
Timectomía, miastenia grave, tratamiento, 129
Timidina-adenina-timidina-adenina (TATA), secuencia, 14
Timpánica, rampa, 200
Tímpano, membrana, 199
    movimiento, 206*f*
Tioridazina, 181
Tioureilenos, hipertiroidismo, tratamiento, 347
Típica, depresión, 149
Tipo 1, diabetes mellitus, 304
Tipo 2, diabetes mellitus, 305
Tirocitos
  membranas basolaterales, 341
  yoduro, transporte, 341
Tirogloso, conducto, 339
Tiroidea, célula, 340
Tiroideas, hormonas, 385
    actividad biológica, 340
    efecto
      calorígeno, 348–349
      NA, K-ATPasa, actividad de la bomba, 53
    efectos fisiológicos, 348*c*
      aparato cardiovascular, 349
      catecolaminas, 350
      cerebro, 349
      músculo estriado, 350
      normal, crecimiento, 350
      sistema nervioso, 349–350
    esteroides, diferencias entre, 300
    fluctuaciones en la desyodación, 344–345
    homeostasia del yodo, 340–341
    mecanismo de acción, 347–348
    metabolismo, 344–345
    secreción, regulación, 345–347
    síntesis y secreción, 341–343
    transporte, 343–344
Tiroides
  factores que modifican el crecimiento, 345
  glándula
    consideraciones anatómicas, 339–340
    estructura histológica, 340*f*
    folículo esférico, 339
    lóbulos, 339
  hormona estimulante
    bioquímica y metabolismo, 345
    deficiencia, 336
    efectos, tiroides, 345
    secreción en frío, 319
  inmunoglobulina estimulante del, 306

Tirosina, fosfatasas de, representación esquemática, 63*f*
Tirosina cinasa
  activa, 436
  receptores relacionados con (Trk), 93–94
  representación esquemática, 63
Tirotropina, hormona liberadora, 314
    funciones, 316
Tiroxina, 340
  concentraciones plasmáticas, en adultos, 343
  efecto calorígeno, 348
  mecanismo de acción, 347–348
  metabolismo, 344
  proteínas de unión, 343–344
Titina, músculo estriado, 100
Titulable, ácido, 712
Tizanidina, ALS, tratamiento, 240
TLR, 74
Toll, receptores, 74
Tónicas, contracciones, 504
Tonicidad, 8
  preservación, 697
    agonistas y antagonistas sintéticos, 700
    consecuencias clínicas, 700
    efectos, vasopresina, 698
    metabolismo, 698
    receptores de vasopresina, 697–698
    secreción de vasopresina
      control, 698–699
      efectos del volumen, 699–700
      estímulos, diversos, 700
Tónico-clónica, convulsiva, 277
Tono muscular, 233
Topiramato, 277
  dolor crónico, 164
Torsade de pointes, 532
Tos, 664
Tos ferina, toxina, efecto, camp, 62
Total
  calcio corporal, 388*f*
  capacidad pulmonar, 629
  volumen sanguíneo, 3
TR, gen, 347–348
Trabecular, hueso, estructura, 386*f*
Traducción. *Véase* Proteínas, síntesis
Transaminación, reacciones, ciclo del ácido cítrico, 21*f*
Transcelular, líquido, 5
Transcitosis, 54
Transcripción
  activación, 56
  definición, 16
  esquema, 18
  pre-mRNA, 16
Transducina, 184
Transepitelial, transporte, 53
Transformador, factor del crecimiento α, 54
Transitorio, receptor, conductos de potencial de, 159
Transitorios, trastornos del sueño, 279
Transmembrana, proteínas
    membrana celular, 36, 37
    señal peptídica, 20
    uniones estrechas, 43
Transmisores
  canabinoides endógenos, 151–152
  hipersensibilidad de la estructura postsináptica, 131
  liberación cuántica, 129
  óxido nítrico, 151
  química, 136–137
  receptores, 136, 137
Transportadores simples, 51
Transporte, proteínas de, 682. *Véase* Membrana transportadora de proteínas
Traumática, lesión cerebral, 284
TRH, neuronas que secretan, 315
TRH. *Véase* Tirotropina, hormona liberadora
Triacilgliceroles, 26*c*
Tricarboxílico, ácido, ciclo. *Véase* Cítrico, ciclo del ácido
Tricíclicos, antidepresivos, 147
Tricrómatas, 193, 194
Triglicéridos, 26, 484
Trinucleótidos, repetición, enfermedades, 47, 245
Triptófano hidroxilasa, SNC, 148
Triyodotironina, 340
  concentraciones plasmáticas, en adultos, 343
  efecto calorígeno, 348
  mecanismo de acción, 347–348
  metabolismo, 344
  proteína, unión, 343–344
Trófica, acción, 469
Troglitazona, 442
Trombocitopénica, púrpura, 80
Trombopoyetina, 80
Tromboxano, A2, 596
Tronco del encéfalo, vía externa, 240–241
Trópicas, hormonas, 323
Tropomiosina, músculo estriado, 100
Troponina, 57
Trousseau, signo, 382
TRP, conductos, 159
TSH, receptor, 345
TSH. *Véase* Tiroides, hormona estimulante
TSI, 306
Tubular
  función, 681*f*
  mielina, 624
  reabsorción, 671
  secreción, 671
Túbulo T, 104
Tubuloglomerular, retroalimentación, 684
Tumoral, genes de supresión (gen p53), 47
Turner, síndrome. *Véase* Ovárica, agenesia

U
Ubiquitinación
  definición, 20
  degradación de proteínas, 20–21
  proteínas, 20
Umami, sabor, 224
Una sola respiración, curva de N_2 de, 633*f*
Unidad motora, 108, 109
Unidades para la medición de la concentración de solutos, 4
Unión, potenciales de, 130
Uniones de las puntas, 202
  representación esquemática, 204
Unipolar, registro, 524
Unipolares, electrocardiográficas, 526*f*
Urea, 688–689
  ciclo, 515*f*
  formación
    enzima involucrada, 21
    hígado, 21
    precursor, 21
Uremia, 548
Uretral, esfínter, 694
Úrico, ácido
    excreción, purina, dieta, 13
    síntesis, catabolismo, 13
Urinario, cambios del pH, implicaciones, 714
Urotensina II, 599
US, 287
Uterina, circulación, 614
Útero, músculo, sensibilidad a oxitocina, 313

V
Vaciamiento rápido, síndrome, 503
Vagales eferentes, 459
Valproato, 277
Valsalva, maniobra de
    bradicardia, 593
    diagrama de la respuesta al pujo, 593, 594*f*
    frecuencia cardiaca, 595
    hiperaldosteronismo, 595
    presión intratorácica, 593
    taquicardia, 593
Vascular
  factor de crecimiento endotelial, 401
  músculo liso
    contracción y relajación, 569, 570
    mecanismo de cerrojo-puente, 569
  reactividad, 365
  relación, entre hipotálamo y adenohipófisis, 320
Vasectomía, 423
Vasoactivo, polipéptido intestinal, 264, 497, 516*f*
Vasoconstrictores circulantes
  angiotensina, 599
  líquido extracelular, 599
  noradrenalina, 599
  urotensina-II, 599
Vasoespasmo, 403
Vasopresina, 151, 303*f*, 685*c*, 698
  efectos, 698
    fisiológicos, 313
  escape de, 700
  receptores de, 313, 697–698
Vasopresina, secreción
    control, 698–699
    efectos del volumen, 699–700
    estímulos
      diversos, 700
      que afectan, resumen, 698*c*
    presión osmótica, 697
Vasopresina–secreción, neuronas
    estimulación, 312
    núcleos supraquiasmáticos, 313
Vasos
  arterias vertebrales, 601
  capilares cerebrales, 602*f*
  deferentes, 419
  isquemia cerebral, 601
  líquido cefalorraquídeo, 602
  polígono de Willis, 601
  relación de astrocito fibroso, 602
  rectos, 674
  transporte, capilares cerebrales, 602
  venas paravertebrales, 601
Vasos sanguíneos, inervación
    fibras noradrenérgicas simpáticas, 587–588
    nervios simpáticos, 587–588
    venas esplácnicas, 588
    venoconstricción, 588
Vector cardiaco, 528

VEGF. *Véase* Vascular, factor de crecimiento endotelial
Vellosidades coriónicas, muestra, 397
Venoarteriales, derivaciones, 651
Venosa, circulación, 581
Venosos, presión y flujo, 581
    bomba
      muscular, 583
      torácica, 583
    efectos del latido cardiaco, 583
    embolia gaseosa, 583
    medición de presión venosa, 583–584
Ventilación, 632–633
  alveolar, variaciones en la frecuencia respiratoria, 633*f*
  diferencias, 633–634
  efecto en las presiones intrapleurales, 633*f*
Ventilación y flujo, comparación, 652*f*
Ventilación y perfusión, desequilibrio entre, 651–652
Ventilación/perfusión, razón, 636, 637
Ventricular
  expulsión, 540
  fibrilación, 532
  músculo, comparación, 523*f*
  sístole, 521, 540
    principio, 540
Ventriculares, latidos prematuros, 532*f*
Ventrículo izquierdo, curva de presión-volumen normal, 542*f*
Ventrolateral, haz espinotalámico, 169
Vénulas y venas, 572
Verdadero, hermafroditismo, 396
Vertebrados, temperatura corporal, 316
Vesícula biliar, 510
  conductos, 463
  control neurohumoral de la contracción de, 516*f*
Vesicular, tránsito, 46
    proteínas G pequeñas de la familia Rab, 49
Vestibular, rampa, 200
Vestibular, sistema
    aparato vestibular, 209
    división, 209
    núcleo vestibular, 209
    orientación en el espacio, 212
    respuesta a la aceleración, 211
      lineal, 211–212
    respuestas de la ampolla a la rotación, 211*f*
Vestibulares, laberintos, 212
Vestibulocerebelo, 250
Vestibulocerebelosos, impulsos, 250–251
Vestibuloespinales, haces, interno y externo, 240
Vías descendentes en control del dolor, 166
Vías respiratorias
  obstrucción, 630
  receptores, 664
  resistencia, 631
  respuestas mediadas por receptores, 664
  zonas conductoras, 621–624
Vías visuales y corteza, respuestas
    áreas corticales que intervienen en la vista, 192–193
    consecuencias de las lesiones, 190–191
    corteza visual primaria, 191–192
    vías nerviosas, 189–190
Vibratoria, sensibilidad, 162
VIP. *Véase* Vasoactivo, polipéptido intestinal
VIPomas. *Véase* VIP-tumores secretores
VIP-tumores secretores, 472
Virilización, 362
Visceral, sensación, 169
Visceral y profundo, dolor, 165–166
Viscerales, reflejos, componentes respiratorios, 665
Visual
  agudeza, 181
  función
    adaptación a la oscuridad, 194
    campos visuales, 195
    colículos superiores, 196
    frecuencia crítica de fusión, 194–195
    movimientos oculares, 195–196
    visión binocular, 195
  proyección, en el cerebro humano, 193*c*
  transformación de la información, 185
Visuales
  campos, 195
  vías, 207–209
Vital, capacidad pulmonar, 629
Vitamina A, deficiencia, 183
Vitamina D
  formación e hidroxilación, 379*f*
  metabolito, 379–381
  proteína transportadora (DBP), 379
Vitaminas, 492
  absorción, 485
  nutrición humana, 493–494
Vitíligo, 325
VLDL. *Véase* Muy baja densidad, lipoproteínas de
VMAT, 137
Voltaje K^+, conductos, 51*f*
    abierto, cerrado, 88
    control por retroalimentación, 90
      secuencial, potencial de acción, 88–89
Voltaje Na^+, conductos
    control por retroalimentación, 90
      secuencial, potencial de acción, 88–89
    distribución espacial, 91
    respuesta al estímulo de despolarización, 88
Volumen, conductor de, 524
Volumen ventricular al final de la sístole, 540
Voluntario, movimiento
    control, 237*f*
    sistema corticoespinal y corticobulbar, 239
    vía del tronco del encéfalo
      externa, 240–241
      interna, 239–240
Vomeronasal, órgano, 219
Vómito, 502
  vías neurales, 503*f*
von Willebrand, factor, 79
VPB. *Véase* Ventriculares, latidos prematuros
Vulnerable, periodo, 533

W
Wenckebach, fenómeno, 530
Wernicke, área, 208
Wilson, enfermedad, 246
Wolf Chaikoff, efecto, 346
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 533, 534

X
X, Cromosomas, 392
Xeroftalmía, 183
Xerostomía, 457

Y
Y, cromosomas, 392
Yodo
  homeostasia y hormonas tiroideas, 340–341
  ingestión diaria, función tiroidea, 340–341
  transporte, por tirocitos, 341
Young–Helmholtz, teoría de la visión cromática, 193
Yuxtaglomerular, aparato, 674
Yuxtaglomerulares, células, 705
Yuxtamedulares, nefronas, 674

Z
Ziconotida, dolor crónico, 164
Zimógeno, gránulos, 463
Zinc, deficiencia, 492
Zollinger–Ellison, síndrome, 384
Zolpidem, 279
Zona, fascicular, 354
  glomerular, 354
  pelúcida, 413
  reticulada, 354
Zónula
  de adherencia, 43
  de oclusión, 43

Por más de 40 años, *Ganong. Fisiología médica* ha ayudado a quienes se desenvuelven en el campo de la medicina a entender la fisiología humana y de los mamíferos. Reconocido ampliamente por su comprensible y atractivo estilo de escritura, este texto incluye todos los temas importantes sin perder profundidad ni facilidad de lectura y proporciona más información por página (y más detallada) que cualquier otro texto o revisión similar.

Su contenido totalmente actualizado refleja los resultados de las investigaciones y desarrollos más recientes sobre dolor crónico, fisiología reproductiva y homeostasis acidobásica. Así, la 24ª edición de *Ganong. Fisiología médica* incluye ejemplos de medicina clínica para ilustrar conceptos importantes de fisiología. Por lo anterior, este texto es el más adecuado, ya sea para un estudiante que necesita un buen resultado en sus exámenes o para un médico que quiere mantenerse al día con los avances en el campo de la fisiología.

Lo nuevo en esta edición

- La introducción de cada sección proporciona fundamentos sólidos del tema en cuestión
- Más casos clínicos y diagramas de flujo
- Se han ampliado las leyendas de figura de tal forma que permite entender las ilustraciones sin necesidad de volver al texto
- Información sobre los trastornos relacionados con cada sistema de órganos
- Nuevo material introductorio que incluye principios de la regulación endocrina en fisiología
- Contiene más de 600 ilustraciones a todo color

Visite: www.mhhe.com/med/barret_grfm24e

Mc Graw Hill Educación
The McGraw·Hill Companies

978-607-15-0874-4

Síguenos en
@MHEducacion

Encuéntranos en
McGraw-Hill Educación

Visite nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com